UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950-1951 N° 123

L'ASTHME ET LE CYCLE GÉNITAL DE LA FEMME

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le lundi 23 juillet 1951

PAR

Philippe TOUREILLE

Ancien Externe des Hôpitaux
Diplôme de Puériculture
Diplôme d'Anesthésiologie et Réanimation
Né à Fosses-Baleyssac (Gironde), le 20 février 1921

JURY..... (MM. BROUSTET, professeur..... *Président*; G. MAYER, professeur..... ; F. J. TRAISSAC, professeur agrégé. ; LENG-LEVY, professeur agrégé....) *Juges*

PARIS
JOUVE & C^ie^ ÉDITEURS
15, RUE RACINE, 15

1952

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950-1951 N° 123

L'ASTHME ET LE CYCLE GÉNITAL DE LA FEMME

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le lundi 23 juillet 1951

PAR

Philippe TOUREILLE

Ancien Externe des Hôpitaux
Diplôme de Puériculture
Diplôme d'Anesthésiologie et Réanimation
Né à Fosses-Baleyssac (Gironde), le 20 février 1921

JURY..... MM. BROUSTET, professeur..... *Président*
G. MAYER, professeur..... } *Juges*
F. J. TRAISSAC, professeur agrégé. }
LENG-LEVY, professeur agrégé.... }

PARIS
JOUVE & C^ie ÉDITEURS
15, RUE RACINE, 15

1952

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen honoraire ..... M. DUPÉRIÉ.
Doyen ..... M. PORTMANN.
Assesseur ..... M. CHELLE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES
LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ. CREYX.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale	PAPIN, MASSÉ.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Clinique des maladies infectieuses	N.
Clinique gynécologique	MAGENDIE.	Chimie biologique et médicale	TAYEAU.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY.	Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT.
Anatomie	VILLEMIN.	Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Anatomie générale et histologie	MAYER.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA.
Hygiène et clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD.	Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET.
Médecine légale et Médecine du travail	DERVILLÉE.	Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET.
Electroradiologie et clin. d'électricité médicale	REBOUL.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU.
Matière médicale	GOLSE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Pharmacie	VITTE.	Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Physiologie	FABRE.	Thérapeutique	BROUSTET.
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN.		
Zoologie et parasitologie	SIGALAS.		
Médecine expérimentale	AUBERTIN.		

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL : MESNARD (Pharmacie).

PROFESSEURS SANS CHAIRE : MM. PERRENS (Maladies mentales), DUFOUR (Anatomie)
BLANQUET (Physique pharmaceutique).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Bactériologie	MOUSTARDIER.	Sciences physico-chimiques	R. GOLSE.
Parasitologie	PAUTRIZEL.	Sciences naturelles	MASQUELIER.
Physiologie	Mlle ROUGIER.	Sciences appliquées	CAZAUX.

AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Médecine générale	SARIC. DUBARRY. J. TRAISSAC. BERGOUIGNAN. LENG-LÉVY.	Obstétrique	MAHON. CHASTRUSSE.
		Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
		Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
Chirurgie générale	POUYANNE. LAUMONIER. CHAVANNAZ.	Histologie	MAYER.
		Pédiâtrie et puériculture	VERGER.
		Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE.
Urologie	LANGE.	Electro-radiologie	LACHAPÈLE.
Ophtalmologie	BESSIÈRE.	Odonto-stomatologie	MARONNEAUD.

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.		MM.
Anatomie	RIGAUD.	Embryogénèse	MAYER.
Médecine opératoire	DUFOUR.	Médecine légale	L'ÉPÉE.
Puériculture	VERGER. PÉRY.	Zoologie pharmaceutique	BAILANGER.
Chimie biologique	NEUZIL.	Cryptogamie	LAUBIE.
Physiologie	Mlle ROUGIER.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER. VILLAR.	Chimie analytique	BABIN.
Pharmacologie et pharmacodynamie	LEURET.	Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE.
Vénéréologie	LE COULANT.	Législation appliquée et déontologie pharmaceutique	COUSTOU.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1875, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A LA MÉMOIRE
DES MÉDECINS FRANÇAIS MORTS AU CAMP DE DACHAU
ET DE TOUS MES CAMARADES MORTS EN DÉPORTATION

A MA FEMME, A MA FILLE

En témoignage de mon profond attachement.

A MA MÈRE

En témoignage de vive reconnaissance.

A MA BELLE-MÈRE

A MON FRÈRE, A MA BELLE-SŒUR

A MES PARENTS

A MES AMIS

A Monsieur le Docteur J. DABADIE

Ancien Interne des Hôpitaux
Ancien Chef de Clinique à la Faculté

Qui nous a toujours témoigné un intérêt très sincère et a suivi avec affection nos études médicales.

A Monsieur le Docteur J.-R. MALLET

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et qui a bien voulu mettre à notre disposition les nombreuses observations de sa clientèle personnelle et sa grande expérience des asthmatiques.

Avec toute notre reconnaissance pour ses conseils éclairés et l'accueil si affectueux qu'il nous a toujours réservé.

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX

A NOTRE JURY DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. MAYER

Professeur d'Histologie et d'Embryologie
Officier d'Académie

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ F.-J. TRAISSAC

Médaille d'Or de l'Internat
Médecin-adjoint des Hôpitaux
Officier d'Académie

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LENG-LÉVY

Médecin des Hôpitaux
Médaille d'Or des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur
Croix de guerre
Officier de l'Ordre de la Libération
King's medal for courage in the cause of Freedom

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BROUSTET

Professeur de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux
Officier de l'Instruction publique

Qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse.

En hommage de profonde gratitude pour la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée.

L'ASTHME

ET LE CYCLE GÉNITAL DE LA FEMME

INTRODUCTION

La recherche des asthmatiques dans les services hospitaliers, ainsi que dans les services de consultations spécialisées, nous a amené à constater que le nombre des femmes semblait être très légèrement supérieur à celui des hommes, et qu'environ 50 % d'entre elles avaient établi spontanément un rapport entre leurs crises d'asthme et les différentes étapes de leur vie génitale.

C'est que en effet, si, comme le dit MARANON dans « *Introduction à l'endocrinologie* » (p. 124).

« La vie sexuelle du mâle est une simple ligne ascendante jusqu'à « un âge variable où elle commence à descendre jusqu'à ce qu'ar- « rive l'annulation sénile, celle de la femme est une ligne compliquée « grâce à l'accident mensuel de la menstruation qui représente une « véritable crise pubérale qui se répète chaque mois, et qui pousse « l'organisme féminin vers la plénitude maternelle ; et, grâce aux épi- « sodes gravidiques, de complication endocrine beaucoup plus intense « encore. »

Ces différences d'évolution entre les deux sexes expliquent que, si certains de nos malades hommes ont été à même de constater l'apparition ou la disparition spontanée de leur asthme à l'occasion de la puberté, beaucoup plus nombreuses sont les femmes qui ont établi le rapport entre leurs crises et les diverses étapes de leur vie génitale.

Certes cette idée de relation entre asthme et perturbations « génito-endocriniennes » n'est pas neuve, mais elle n'est point classique, et, si elle est niée moins systématiquement aujourd'hui qu'il y a quelques années, elle n'est tout de même pas encore acceptée par tous les cliniciens.

De toute façon il nous semble difficile d'admettre « *in integro* » les

conclusions de certains auteurs (KOURILSKY, MIGNOT in Echos de Médecine du 15 déc. 49) qui, hiérarchisant les facteurs essentiels de l'asthme selon un ordre différent des conceptions habituelles, citent le facteur digestif, le facteur psychique, le facteur pulmonaire comme étant essentiels, oubliant totalement le rôle des glandes endocrines que nous allons tâcher, d'ailleurs après bien d'autres, de remettre en évidence.

HISTORIQUE

Le problème des rapports entre l'asthme et un fonctionnement endocrinien est aussi vieux que la maladie asthmatique elle-même, puisque c'est Trousseau qui fait entrer l'asthme dans la pathologie, au cours de ses cliniques-médicales de l'Hôtel-Dieu en 1873, et que c'est vers cette même époque que Salter rapporte des observations de malades dont les crises d'asthme étaient tributaires du flot menstruel. Conception d'ailleurs combattue violemment par G. See qui fait de l'asthme une névrose pneumo-bulbaire par hyperexcitabilité réflexe des centres respiratoires bulbaires. Brissaud y ajoute une origine psychique et rapproche l'asthme de l'épilepsie.

Il nous faut arriver au début de ce siècle pour retrouver sous la plume de Ley en 1901 et de Lévy en France, de Nicoll en 1909 en Amérique, des travaux ayant trait aux rapports de l'asthme avec les dysfonctionnements endocriniens.

Aux environs de 1910/1911, les travaux de Richet et de Portier sur l'anaphylaxie font rentrer l'asthme dans le cadre des maladies allergiques.

Il faut vraiment l'observation publiée en 1922 par Widal, Abrami et de Gennes, pour reposer le problème en apportant aux adversaires les plus résolus des preuves irréfutables d'un rapport entre l'asthme et une insuffisance thyroïdienne chez une malade ménopausée.

Au cours des 10 années qui suivirent, de nombreuses observations furent publiées, montrant la coexistence d'asthme et de troubles menstruels (Claude Saint-Saleur, en 1925, Maranon, 1925 : 8 cas) ; d'asthme et de troubles thyroïdiens (Thèse de Mounier-Kuhn, Lyon, 1926 ; observations de Carasco, Cadenas, Madrid, 1924, de Galup 1928, Cordier, 1929...).

Mais malgré l'apport de ces nombreuses observations, la notion d'asthme et de troubles endocriniens n'avait pas acquis droit de cité et au Premier Congrès International de l'asthme qui se tint au Mont-Dore les 4 et 5 juin 1932, l'asthme endocrinien donna lieu à des controverses sérieuses, principalement entre Cordier qui y étudie « le foie et les glandes endocrines dans l'asthme », Maranon qui apporte

22 observations et une abondante bibliographie dans son exposé de « L'asthme endocrinien » et d'autre part Mariano Castex qui ne reconnut l'influence de l'appareil génital de la femme qu'à cause de son action infectieuse ; enfin Besançon qui y dit notamment : « Il est difficile de mettre en évidence le rôle des diverses phases de la vie génitale de la femme... seule est à noter la suspension habituelle des crises d'asthme pendant la grossesse » (p. 25).

Depuis, de nombreuses observations nouvelles ont été publiées. La découverte de nombreuses hormones de synthèse a permis un certain nombre d'épreuves thérapeutiques.

Plusieurs thèses furent consacrées à ce sujet et notamment celle de Kauffman en 1939 sur le traitement de l'asthme par la folliculinothérapie ; celle de Paule Geffroy qui en 1941 exposa les travaux du service du Professeur Chiray ; celle de Culioli en 1945 ; celle de Roptin en 1948 et enfin et surtout, celle de Zizine en 1949 qui apporte 80 observations de malades soignés dans le service de M. le Dr J. Turiaf à l'Hôpital Cochin de Paris.

Enfin au IIe Congrès International de l'Asthme qui s'est tenu au Mont-Dore les 3, 4 et 5 juin 1950, si quelques auteurs et parmi eux Mariano Castex, qui ne considère toujours que 3 catégories d'asthme à savoir psychogénétique, infectieux et allergique, continuent à méconnaître l'importance du facteur endocrinien, une séance fut consacrée à un exposé sur « Asthme et glandes endocrines » (L. de Gennes et D. Mahoudeau) et de nombreuses discussions montrèrent que l'asthme dit « endocrinien » avait maintenant droit de cité.

GÉNÉRALITÉS

Si nous essayons de classer les observations que nous possédons sur les asthmatiques qui furent suivis régulièrement au cours des trois dernières années, nous pouvons constater que notre statistique s'établit ainsi :

Asthmatiques suivis		254
Adultes : Hommes		112
	Femmes	120
Enfants : Garcons		17
	Filles	5

Ces chiffres sont ceux de la statistique personnelle du Dr J. R. Mallet, auquel nous emprunterons d'ailleurs les principales observations sur lesquelles ce travail va s'appuyer.

Ainsi que le montrent ces chiffres, et ainsi que le laissait prévoir notre introduction, très peu d'enfants ont été vus et par contre une majorité relative de femmes.

Il a été en outre essayé chaque fois que cela paraissait possible de rechercher la cause de l'asthme, afin de le combattre par une thérapeutique appropriée. Cette tentative de classification a conduit aux résultats suivants :

Asthmes allergiques purs	42	
Asthmes infectieux (tuberculiniques)	57	
Asthmes endocriniens	56	(femmes)
Asthmes à étiologie précise inconnue (terrain)	99	

De ces chiffres, il ressort donc que l'asthme endocrinien ou tout au moins l'asthme que nous considérons comme tel, étant données les relations existant entre les crises d'asthme et un déséquilibre endocrinien, n'est pas aussi rare que l'on voulait bien le dire il y a simplement une dizaine d'années.

Malheureusement, les difficultés techniques ont mis dans l'impossibilité d'apporter les examens de laboratoires, qui souvent auraient

été utiles, soit pour faire la preuve d'un dysfonctionnement en plus ou en moins d'une glande, soit pour instituer le traitement.

Cette pauvreté en examens de laboratoire a obligé de se contenter de la simple observation clinique et n'a permis d'étudier que les cas où les troubles étaient aisément décelables à l'examen normal d'un malade ; c'est pour cela que nous nous sommes particulièrement attachés à l'étude des asthmes que le Dr Zizine, dans sa thèse de Paris 1948, appelle les « asthmes endocrino-génitaux ». Non point que, dans ce domaine, le laboratoire soit inutile. Nous aurions au contraire été très heureux de pouvoir nous livrer à des dosages hormonaux qui auraient évité certains tâtonnements et auraient permis de contrôler, ce que nous avons souvent constaté cliniquement, à savoir que certains malades semblaient aussi sensibles à des troubles en hyper, qu'à des troubles en hypo-fonctionnement. En général les malades elles-mêmes avaient établi la relation entre les deux choses : telle malade a vu son asthme apparaître au cours d'une grossesse, telle autre au moment de sa ménopause, enfin un grand nombre d'entre elles savent fort bien que leurs règles sont annoncées par un état de dyspnée permanente.

C'est en nous basant sur les diverses associations de l'asthme avec des troubles de la menstruation, avec la ménopause spontanée ou chirurgicale, avec la grossesse, que nous avons établi la classification qui nous a permis de grouper les observations suivantes.

Nous avons en outre emprunté à la littérature médicale un certain nombre d'observations, car elles nous ont paru particulièrement intéressantes, non point pour la conduite du traitement car, en général, le facteur endocrinien n'avait pas été retenu, mais parce que précisément, les autres médications utilisées aboutissent à des échecs complets et même à plusieurs reprises à la mort.

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Avant d'essayer de discuter les observations que nous avons rapportées, il nous a paru utile de faire un rappel des principales étapes des sécrétions hormonales entrant en jeu au cours de la vie génitale de la femme. Pour cela, nous avons divisé cette vie en quatre parties répondant aux principales époques de la vie féminine ; à savoir : la puberté, la menstruation, la grossesse, la ménopause.

La puberté

La puberté est le commencement de la vie germinale et non de la vie sexuelle (Maranon). Ce qui est typique de la puberté, c'est l'apparition de l'aptitude procréatrice. Mais cette possibilité de procréer n'apparaît pas de façon spontanée et, si la première menstruation chez la femme caractérise de façon indéniable cette période, il n'en est pas moins vrai qu'une phase de transformations a précédé ce premier flux menstruel et que ces transformations se continueront au cours d'une phase plus ou moins longue. La phase ménarchique semble bien n'indiquer que le milieu de la puberté.

Par quoi va être déterminée cette puberté ? Il semble bien qu'il n'y ait aucune action spécifique et que l'on assiste tout simplement à la mise en contact de deux roues dentées d'un engrenage par des augmentations progressives de sécrétions hormonales déjà existantes chez l'enfant. Il y a donc chez la fille, une simple maturation de la féminité, un passage graduel entre l'adolescence et la féminité (Maranon).Il n'en est pas tout à fait de même chez le garçon qui ne passera de l'adolescence à la virilité qu'après une période intermédiaire représentant une véritable crise de féminité.

C'est pour cela, qu'en pratique, nous pouvons constater que chez le garçon la puberté prend une importance plus grande que chez la fille. Notons que si la puberté s'accompagne de modifications importantes dans le domaine génital, elle s'accompagne aussi de modifications morphologiques très grandes et qu'il faut citer le rôle important joué par les autres glandes endocrines, en particulier la thyroïde, les surrénales et peut-être aussi le thymus (Marine et Manley).

La menstruation

Voyons rapidement comment se déroule le cycle menstruel normal.

L'influence de l'hormone gonadotrope A de l'hypophyse provoque la maturation du follicule qui donne lieu à la sécrétion de folliculine ; celle-ci agit sur l'endomètre et détermine sa transformation proliférative ; vers la moitié du cycle entre le 12e et le 14e jour l'ovulation a lieu (Wharton et Henriksen, Venning et Browne). Il se forme alors le corps jaune qui, sous les auspices de l'hormone gonadotrope B de l'hypophyse, crée et sécrète son hormone la progestérone. Celle-ci provoque à son tour dans l'endomètre, déjà hyperplasié par la folliculine, la transformation sécrétoire prégravidique. Si la grossesse ne survient pas au bout de 10 à 12 jours, le corps jaune involue rapidement et la menstruation apparaît. Le cycle se divise donc en trois phases : menstruelle, proliféatrice ou folliculinique, sécrétoire ou lutéinique ; ces deux dernières étant séparées par l'ovulation.

Ce schéma si simple de mécanisme hormonal de la menstruation n'est pas parfaitement exact et a reçu depuis quelque temps pas mal de retouches :

1° La folliculine ou plus exactement la dihydrofolliculine ou œstradiol ne cesse pas d'être sécrétée pendant la phase lutéinique ; sa sécrétion persiste pendant tout le cycle jusqu'à ce que la menstruation arrive, ou, pour mieux dire, jusqu'au moment immédiatement avant celle-ci ; c'est à ce moment là qu'elle paraît atteindre son acmé dans le sang. Pour beaucoup d'auteurs, la courbe aurait deux maxima, l'un coïncidant avec l'ovulation, l'autre avec le moment prémenstruel.

2° Pour que la menstruation authentique ait lieu, il est nécessaire non seulement qu'il y ait en présence les deux hormones ovariennes, mais aussi qu'elles soient dans une proportion déterminée. Proportion qui fut évaluée au cours d'expériences cliniques de reproduction de la menstruation chez les femmes castrées grâce à des injections de folliculine et de progestérone à 1/3 par Portes et Varangot et à 1/5 par Marañon.

De l'antagonisme existant entre ces deux hormones ovariennes il résulte qu'un excès de folliculine peut inhiber la formation de corps jaune et, qu'à son tour un excès de corps jaune peut inhiber les ovulations qui doivent avoir lieu après. Dans les deux cas la menstruation se trouvera suspendue (Marañon). En outre, chez des femmes castrées, on a pu reproduire la menstruation non seulement par des injections associées de folliculine et de progestérone, mais uniquement avec des

injections de folliculine (Allen, Moricard, etc...). Enfin, chez le macacus rhésus, on a observé des cas fréquents de menstruation sans ovulation, par conséquent sans corps jaune et sans progestérone (Edgar Allen et surtout Corner en 1923). On a alors, ce que Allen appela un « withdrawal bleeding » c'est-à-dire un saignement de suppression. Ce qui prouve bien que dans la menstruation le rôle capital est joué par la folliculine et non par la progestérone (Marañon).

3° Il ne faut pas méconnaître l'influence exercée sur la menstruation par d'autres glandes endocrines, en plus de l'ovaire et de l'hypophyse et nous pensons qu'il faut surtout envisager le rôle des capsules surrénales et du corps thyroïde dont l'hypo-fonctionnement, même discret, est à la base d'un certain nombre d'insuffisances menstruelles résistant aux traitements par les hormones ovariennes et réagissant parfaitement aux extraits correspondants (Marañon).

Production ou inhibition de la menstruation

Ainsi que nous l'avons vu, la menstruation peut donc être produite artificiellement, chez une femme castrée par exemple, par des injections combinées de folliculine et de progestérone dans des proportions précédemment indiquées. On peut également la provoquer par l'injection de folliculine seule à la condition toutefois d'injecter une quantité suffisante et d'interrompre les injections ; si l'on continue celles-ci il ne se produit pratiquement pas d'hémorragie utérine. C'est donc la chute du taux de folliculine au-dessous d'une certaine quantité (le seuil rénal) qui provoque la menstruation.

On obtient ainsi des menstruations folliculiniques (Moricard) c'est-à-dire des hémorragies de suppression. Nous avons donc affaire à un cycle anovulaire qui comporte seulement les phases menstruelle et proliféatrice. Pour obtenir des menstruations vraies, c'est-à-dire avec cycle ovulaire, il faut injecter tout d'abord de la folliculine jusqu'à ce que l'endomètre ait atteint un développement tel que l'arrêt de la folliculine entraînerait une hémorragie, puis injecter de la progestérone qui va inhiber l'apparition de cette hémorragie tant que l'on en poursuivra l'administration (dans une certaine limite évidemment). L'arrêt de la progestérone entraînera de façon très rapide l'hémorragie utérine. Là encore, les proportions progestérone-folliculine doivent être respectées.

Donc le fait de remplacer la folliculine par la progestérone empêche la production d'un « withdrawal bleeding ».

Par contre, la reprise des injections de folliculine immédiatement après l'arrêt de la progestérone n'entraîne l'arrêt de l'hémorragie que

si l'on emploie des doses extrêmement fortes. La lutéine a donc modifié de façon très importante le seuil d'élimination de la folliculine par les reins (Corner et Allen).

Mais on peut inhiber également la menstruation folliculinique par des injections de testostérone (Engel et Smith). De la même façon, on peut empêcher l'apparition de l'hémorragie en injectant de la testostérone chez une guenon dont l'endomètre a été amené à l'état lutéinique.

Il faut toutefois signaler que ces inhibitions qui sont relativement faciles à obtenir chez des femmes ovariectomisées sont beaucoup plus inconstantes lorsque l'on s'adresse à des cycles menstruels spontanés.

La grossesse

Avant d'étudier la grossesse elle-même, il nous semble utile de dire quelques mots de la fécondation et nous rappellerons simplement que parmi les facteurs endocriniens dont elle dépend, le principal rôle doit être attribué à l'hormone du corps jaune. « Si le corps jaune est insuffisant il n'y a pas d'endomètre sécrétoire et il ne peut y avoir ni nidation, ni grossesse. Si le corps jaune est excessif, il se produit l'hyperlutéinisation de l'ovaire qui empêche les ovulations à venir et qui entraîne par conséquent la stérilité » (Marañon).

Si la stérilité par hyperlutéinisation est très discutée, celle par hypolutéinisation est couramment admise et est de beaucoup semble-t-il, la plus fréquente. Cliniquement, nous sommes en présence de femmes ayant des règles régulières, d'apparence absolument normale possédant des caractères féminins très purs et un air juvénile : femme de petite taille, avec un squelette gracieux et une tendance à l'adiposité « inférieure ». Dans de tels cas un traitement par la lutéine fait apparaître l'endomètre sécrétoire et peut guérir les stérilités.

Evidemment d'autres hormones entrent en jeu et en particulier l'hypophyse, la thyroïde et les surrénales. Il ne faut pas oublier également le rôle primordial de la constitution physique de la femme.

La grossesse est, elle, régie surtout par les deux hormones ovariennes la progestérone, la folliculine.

La progestérone : ou lutéine est normalement sécrétée dans l'organisme féminin par le corps jaune qui peut d'ailleurs en mettre en réserve une certaine quantité. Cette sécrétion apparaît au 15e jour du cycle et se termine juste avant la menstruation. Au cours de la grossesse la progestérone va être sécrétée abondamment par le corps jaune menstruel transitoire, puis, par ce même corps jaune devenu

corps jaune gravidique, enfin, après la disparition de celui-ci (son action qui était jadis fixée à 8 semaines semble devoir être encore réduite), par le placenta et peut-être par l'embryon lui-même (Marañon).

Mais si la progestérone est indispensable à la grossesse, sa sécrétion doit diminuer pour permettre la fin de celle-ci et d'ailleurs on peut prolonger un certain temps la gravidité par de simples injections de lutéine.

Les propriétés principales de la lutéine trouvant leur application dans la grossesse sont les suivantes :

1° *Action sur l'endomètre* : qui subit des modifications hypertrophiques et sécrétoires (dentelle lutéinique de Ancel et Bouin) et qu'elle charge de glycogène. Mais nous rappelons que cette action n'existe que si la muqueuse a été préalablement sensibilisée par la folliculine.

2° *Action sur les contractions utérines* : elle inhibe les contractions utérines permettant ainsi la nidation. Cette propriété explique en partie l'intensité de la contraction utérine au moment de l'accouchement, alors que la lutéine diminue rapidement dans l'organisme maternel.

3° *Action sur les ovaires* : elle inhibe l'ovulation.

4° *Action sur les ligaments pelviens* qu'elle relâche afin de favoriser la séparation des os du bassin au moment de l'accouchement.

Toutes ces actions ne sont d'ailleurs pas spécifiques de la progestérone puisque l'on a démontré que les mêmes actions pouvaient être obtenues avec parfois de la folliculine, parfois de l'hormone surrénale, parfois de la testostérone mais celles-ci n'agissant qu'à des doses très élevées ; on a une spécificité non qualitative mais bien quantitative.

La folliculine (dihydrofolliculine ou œstradiol) est élaborée normalement par les cellules de la membrane granuleuse du follicule ovarien mais elle est aussi élaborée par le corps jaune, et pendant la grossesse, par le placenta. Certains auteurs (Wintersteiner, Engelhart) supposent même que la zone réticulée de l'écorce surrénale peut être aussi l'origine de la folliculine et cela principalement chez l'homme où cette sécrétion peut déterminer une ébauche d'état inter-sexuel. La folliculine passe directement dans le sang pour agir sur l'appareil génital et elle s'élimine par l'urine sous forme d'œstrone ou d'œstriol.

La sécrétion de la folliculine semble être constante pendant la grossesse mais d'intensité variable. On admet généralement que les courbes de production de folliculine et de progestérone sont à peu près parallèles au cours de la grossesse. Leur progression tout d'abord très lente

pendant les semaines au cours desquelles la sécrétion est assurée uniquement par l'ovaire augmente assez rapidement jusque vers l'accouchement. Il semble à ce moment-là que le parallélisme cesse, la lutéine diminuant plus rapidement que la folliculine ce qui expliquerait le rôle de la folliculine vis-à-vis des contractions utérines ; l'utérus étant ainsi sensibilisé pour que l'hormone ocytocique de l'hypophyse puisse agir comme excitant final.

Il est en outre curieux de remarquer que la folliculine qui passe classiquement pour posséder des propriétés abortives, tout au moins à de très fortes doses, atteint au cours de la grossesse un taux de concentration dans le sang qui est particulièrement important puisque l'urine en élimine des doses voisines de 150.000 unités rat par jour. Et ceci sans aucune action néfaste sur la gravidité. Il est donc indéniable que la femme enceinte possède une résistance antifolliculinique ; les expériences de Zondek montrant que l'injection de folliculine gravidique à une femelle pleine ne provoque pas l'œstrus qu'elle provoque chez une femelle non pleine, en augmentent la certitude. Mais à quoi est due cette résistance ? Certains auteurs (Marañon en particulier) pensent que l'hormone corticale agirait en neutralisant l'action féminisante de l'immense quantité de folliculine dans laquelle le fœtus se trouve baigné, cette action virilisante étant due d'après certains auteurs (Grollmann) à l'action d'une zone androgène des surrénales très délimitée durant la vie fœtale et disparaissant après la naissance. Ce qui est certain, c'est que des expériences récentes démontrent que le traitement de la femme enceinte par l'hormone corticale donne lieu à la masculinisation du fœtus (Courrier).

Il ne faut pas en outre oublier que l'on trouve de l'hormone mâle dans le placenta et que cette hormone testiculaire joue un rôle dans l'évolution du sexe chez l'embryon et qu'il est possible, bien que non prouvé, que la quantité de cette hormone soit plus importante si le fœtus est masculin.

Certains auteurs (Sugarenan, Dorn notamment) ont même essayé de déterminer le sexe du fœtus à partir de l'influence qu'avait la gravidité sur l'asthme de la mère.

Toutes les sécrétions glandulaires sont modifiées au cours de la grossesse, mais il faut faire une place à part à l'hypophyse qui conserve un rôle très important même après que le placenta se soit substitué à elle pour les fonctions gonadotropes. On sait en effet, et le diagnostic de la grossesse d'Ascheim-Zondek est basé sur cette réaction, que des hormones gonadotropes nouvelles se substituent aux hormones gonadotropes A et B de la pré-hypophyse. Ce sont les prolans A et B d'ori-

gine placentaire qui atteignent leur concentration maxima vers la 6e semaine, concentration qui se maintient jusque vers le 6e mois à partir duquel elle décroît progressivement jusque vers la fin.

De ce que nous venons de dire, il apparaît donc que l'accouchement est sinon dû, tout au moins favorisé, par la chute du taux de lutéine, par l'action de la folliculine qui augmente les contractions utérines et par l'intervention de l'hormone ocytocique de la rétro-hypophyse.

La ménopause

C'est surtout du point de vue ovarien que l'âge climatérique chez la femme va nous intéresser bien qu'il soit impossible de dissocier cet aspect de la question, du rôle que jouent les autres systèmes endocriniens. Un fait est très bien connu, c'est la phase viriloïde qui accompagne cette période chez la femme. Ce virilisme serait dû, semble-t-il, à l'action des hormones surrénales (adrénostérone). On attribue également un rôle de virilisation à la progestérone et à la testostérone, ces trois hormones constituant donc un complexe chimique et physiologique d'action semblable, virilisante et pouvant, avec des limitations, se substituer entre elles (Marañon, Botelle, Gount) étant donnée leur parenté chimique.

Au point de vue purement ovarien, on admet en général avec Zondek que, pendant la première période de l'âge climatérique, la femme traverse une période d'hyperfolliculinie d'autant plus accusée qu'elle correspond à un manque de corps jaune. C'est à cette période que correspondent les troubles psychiques et les troubles menstruels caractérisés par, soit de l'hypoménorrhée, soit de l'aménorrhée, soit au contraire des métrorragies. A cette phase hyperfolliculinique inconstante fait suite une phase d'extinction ovarienne (Marañon) suivie elle-même d'une phase hyperhypophysaire qui pour certains auteurs (Mazer, Goldstein) serait la phase la plus importante de la ménopause.

Rôle de l'hypophyse

Mais ainsi que nous l'avons laissé entrevoir à plusieurs reprises au cours de ce bref rappel de physiologie, nous ne pouvons pas isoler le système endocrinien génital de l'ensemble du système endocrinien car la corrélation interglandulaire est si étroite qu'il est impossible de réaliser une étude de chaque glande isolée.

C'est pourquoi nous pensons devoir insister tout spécialement sur

l'importance du rôle joué d'une part par les capsules surrénales et d'autre part, par l'hypophyse.

L'hypophyse paraît bien être en effet l'organe directeur de la vie végétative. Nous nous bornerons ici à rappeler son action génitale, son action galactogène, son action ocytocique ainsi que son action de stimulation et de « réglage » des autres endocrines, laissant de côté son action somatotrope et son action sur les métabolismes.

1° *Action génitale* : s'exerce par le lobe antérieur. De l'hypophyse dépendent : l'apparition de la puberté (l'implantation d'une hypophyse chez une femme impubère entraîne la puberté).

— *chez la femme, l'apparition du cycle ovarien,*
— les changements humoraux de la gravidité et de la lactation ;
— *chez l'homme,* la migration du testicule et la spermatogénèse ;
— *dans les deux* sexes, la capacité de l'organisme vénérien.

2° *Action galactogène* : dans les extraits pré-hypophysaires on a isolé une substance, la prolactine qui, agissant sur la glande mammaire préparée par l'action de la progestérone et de la folliculine, provoque le développement du mamelon et de l'aréole ainsi que la sécrétion du lait. Il faut signaler au passage l'opposition qui existe entre la prolactine et la folliculine ; en effet, pour que le lait apparaisse, il faut qu'il y ait une chute brusque de la folliculine, c'est ce qui se produit au moment de l'accouchement (Marañon).

3° *Action ocytocique* : les extraits du lobe postérieur possèdent la propriété de déclencher la contraction de l'utérus gravide à terme et de provoquer ainsi l'expulsion du fœtus (Dale). Là encore il faut signaler l'antagonisme *d'une hormone, la progestérone, qui inhibe* la contraction utérine mais dont la sécrétion diminue brutalement en fin de grossesse et par contre l'action favorisante de la folliculine qui excite les contractions et dont le taux augmente jusqu'au moment de l'accouchement.

4° *Action de « réglage »* : Il est en outre un rôle de l'hypophyse que nous croyons devoir rappeler ici, c'est l'action de « liaison » exercée par l'hypophyse entre les diverses glandes et avec le système nerveux.

Comme exemple nous retiendrons principalement celui qui nous est fourni par l'émotion. Voyons tout d'abord la répercussion du phénomène psychique sur l'activité hormonale ; l'exemple le plus typique nous paraît être fourni par la fonction sexuelle : en effet, dans certaines espèces animales l'ovulation est directement provoquée par le coït, ovulation due à la production d'hormones gonadotropes par le lobe antérieur de l'hypophyse. Or, Fée et Parker ont démontré, en anes-

thésiant le vagin des femelles ainsi observées, que ce n'était pas l'action mécanique du coït mais bien l'émotion sexuelle qui l'accompagne qui provoque la sécrétion hypophysaire. C'est à un élément du même ordre qu'il faut rattacher l'arrêt brutal d'une menstruation ou d'une lactation sous l'influence d'une frayeur ou d'une émotion importante (inhibition du cycle folliculinique ou de la fonction galactogène). Et c'est également, pensons-nous, par l'intermédiaire de l'hypophyse que nous pouvons expliquer que l'émotion de la joie ou de la douleur peut provoquer les symptômes de l'hyperthyroïdisme ou du diabète (Marañon).

En revanche, nous connaissons fort bien les troubles affectifs et psychiques entraînés par un dysfonctionnement endocrinien : excitabilité des hyperthyroïdiens, apathie des myxœdémateux, etc...

Comment et par où se font ces échanges entre les diverses glandes endocrines tout d'abord, et, ensuite, entre endocrines et système nerveux ? C'est tout le problème de l'endocrinologie qui se trouve alors posé.

Il semble toutefois que, de plus en plus, les auteurs aient tendance à faire jouer le rôle primordial à l'ensemble hypophyso-hypothalamique et nous retenons tout spécialement l'explication fournie par Marañon du réflexe optopigmentaire, c'est-à-dire du changement de couleur de la peau de certains animaux en fonction de la lumière et des couleurs qui les environnent. Les impressions lumineuses seraient recueillies par la rétine et passeraient à l'hypothalamus par une voie optothalamique, de là elles seraient transmises à l'hypophyse où elles provoqueraient la sécrétion de l'hormone mélanotrope qui exciterait à son tour les mélanocytes de la peau.

Ces réflexes qualifiés de neuro-endocriniens expliqueraient les phénomènes d'adaptation de l'organisme aux divers climats et aux diverses conditions de vie.

C'est également par ce bloc hypophyso-hypothalamique que certains auteurs expliqueraient le rythme nictemeral (jour et nuit), le cycle mensuel, le cycle saisonnier qui donnent chez l'être vivant le rythme veille/sommeil, cycle menstruel génital de la femme, cycles hivernaux et cycles sexuels chez certains animaux.

Quels sont les rapports entre l'antéhypophyse et l'hypothalamus ?

Certes, si la commande nerveuse de la *pars distalis* est cliniquement et expérimentalement démontrée, les modalités de relation sont encore très obscures. Les expériences faites au niveau de l'hypothalamus (et nous pensons notamment à la production d'ovulation chez la lapine par excitation de l'hypothalamus (Roussy)), montrent bien que celui-ci est le relais entre la part nerveuse et la part endocrinienne, mais ce que

l'on ignore encore c'est comment se fait la transmission hypothalamus-hypophyse.

Dans le sens inverse, comment sont transmis les ordres donnés par l'hypophyse. Ici, de nombreuses théories ont été invoquées, les principales étant actuellement les suivantes :

— *Neurocrinie* : Il y aurait diffusion des sécrétions antéhypophysaires sur le plancher du 3e ventricule (Collin).
— *Hémocrinie* : L'antéhypophyse comme toutes les autres glandes endocrines déverserait ses sécrétions dans le torrent circulatoire.
— *Neurohémocrinie* : associant les deux théories précédentes.

Enfin d'autres auteurs ont essayé de démontrer, sans que rien ne soit concluant, l'action directe de l'antéhypophyse sur l'hypothalamus.

Nous supposons donc ainsi qu'il existe une sorte de suprématie, de hiérarchie glandulaire au sommet de laquelle nous placerons l'hypophyse. Certes, il ne faut pas sous-estimer le rôle des autres glandes puisque c'est, en définitive, par leur action directe que se rétablit ou perturbe cet équilibre endocrinien qui semble prendre de plus en plus d'importance au fur et à mesure que nous pénétrons plus avant dans le domaine hormonal et ce, grâce surtout, aux progrès réalisés dans les laboratoires.

Mais si l'hypophyse joue un très grand rôle dans la sécrétion des hormones ovariennes par l'intervention de ses prolans A et B qui vont régler la production de la folliculine et de la progestérone, l'ovaire a lui aussi une action sur la sécrétion hypophysaire.

En effet, les travaux de Ascheim et Zondek notamment, ont montré que la suppression de l'ovaire entraîne un hyperfonctionnement de l'hypophyse, décelable au laboratoire par l'augmentation du taux des hormones gonadotropes éliminées par l'urine. L'histologie confirme cette réaction de l'hypophyse en montrant une hypertrophie du lobe antérieur et la présence de grandes cellules spéciales en chaton de bague (Varangot et Fichera).

C'est également à cet hyperfonctionnement hypophysaire que l'on a tendance à attribuer une hyperexcitabilité du sympathique, origine des troubles neuro-vasculaires (bouffées de chaleur, céphalées, insomnies, troubles acro-asphyxiques des extrémités, etc...).

Par contre, si l'hyposécrétion folliculinique entraîne une excitation de l'hypophyse, l'hyperfolliculinémie va en entraîner l'inhibition fonctionnelle et certains auteurs ont même voulu expliquer ainsi le cycle menstruel. Pour nous, nous retiendrons uniquement le fait que l'hy-

perfolliculinie va, en diminuant l'action de l'anté-hypophyse, diminuer la production des hormones gonadotropes et par là perturber le cycle menstruel.

Rôle des capsules surrénales

Dans le domaine qui nous intéresse plus spécialement ici, il est un rôle particulièrement important, c'est celui joué par les capsules surrénales.

Etant donnée leur division en deux zones très distinctes, une médullaire et une corticale, possédant chacune des propriétés histologiques et physiologiques nettement définies, nous étudierons successivement l'hormone médullaire et les hormones corticales passant volontairement sous silence l'action de synergie qui semble exister entre ces deux catégories d'hormones.

Rôle des capsules surrénales

A. — *Hormones médullaires* : c'est l'adrénaline, corps chimique dont la formule est

$$C^9H^{13}NO^3$$

et dont la synthèse fut réalisée par Takamine. Son action physiologique est extrêmement complexe mais elle semble bien être une substance intermédiaire entre les nerfs sympathiques et les tissus, au même titre que l'acétylcholine est la substance intermédiaire entre les tissus et les nerfs parasympathiques. La grande différence entre ces deux substances étant, outre leur opposition d'action, le fait que l'adrénaline est uniquement sécrétée par les surrénales, tandis que l'acétylcholine est, elle, uniquement sécrétée par les tissus en général.

Le déséquilibre adrénaline-acétylcholine va faire naître le déséquilibre sympathique-parasympathique ; l'acétylcholine étant principalement sécrétée par les tissus, c'est donc l'adrénaline, et de ce fait la sécrétion de la médullo-surrénale qui est surtout en cause.

Outre cette action de relais, l'adrénaline possède d'autres activités dont les principales sont :

— une action circulatoire,
— une action sur les muscles lisses (dilatation des muscles des bronchioles d'où son emploi dans l'asthme),
— une action sur la respiration,
— une action sur les métabolismes,

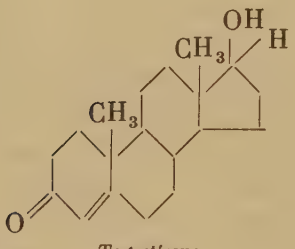
— une action sur la coagulation du sang,
— une action sur la pigmentation.

Mais si le rôle joué par l'adrénaline, hormone de la zone médullaire de la surrénale, est important, celui que jouent les sécrétions de la zone corticale semble retenir de plus en plus les physiologistes et les cliniciens.

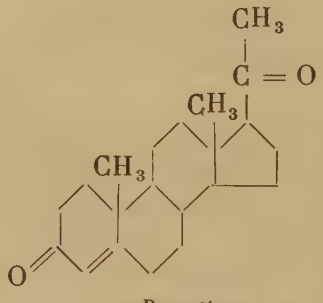
B. — *Hormones corticales* : la zone corticale peut être divisée en trois régions, distinctes par leurs caractères histologiques et par leur action physiologique ;

a) *la zone glomérulée* sécrète la désoxycorticostérone, dont la formule chimique renferme trois cycles carbonés hexagonaux et un cycle carboné pentagonal, noyau sur lequel on trouve une fonction cétone en trois et une en vingt ; une fonction méthyle en dix et une en treize ; enfin en vingt et un on a une fonction alcool primaire.

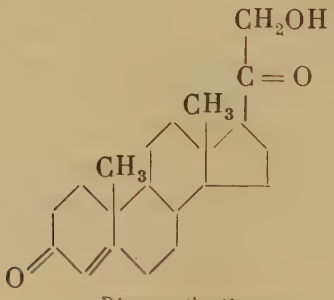
Ce noyau est commun d'ailleurs non seulement aux hormones sécrétées par les deux autres zones de la cortico-surrénale, mais aussi aux principales hormones sexuelles. En effet, pour obtenir la progestérone il suffit de remplacer la fonction alcool primaire en vingt et un par une fonction méthyle et, pour obtenir la testostérone, de la remplacer par une fonction oxydrile.



Testostérone



Progestérone



Désoxycorticostérone

Au point de vue action physiologique, la désoxycorticostérone est essentiellement une hormone agissant sur les métabolismes du Na, du Cl, du K, et réglant ainsi le métabolisme de l'eau.

Nous signalons en passant que, parmi les incidents dus à l'adminis-

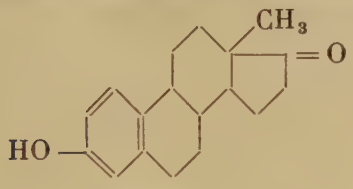
tration trop prolongée de désoxycorticostérone, un des plus importants et des plus précoces, semble bien être la rétention d'eau par hypernatrémie au niveau des espaces extra-cellulaires.

b) *la zone fasciculée* sécrète les onze oxycorticostéroïdes dont la formule chimique va posséder une fonction oxhydrile en C^{11}.

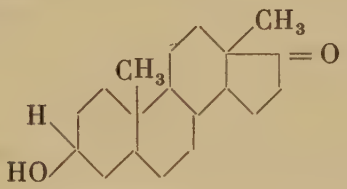
Au point de vue physiologique, les onze cétostéroïdes semblent être importants à cause des modifications humorales qu'ils entraînent par la transformation qu'ils réalisent des protéines en glucides. Leur sécrétion est sous la dépendance de l'hormone corticotrope de l'hypophyse ou A. C. T. H. ; quant à leur destruction il semble qu'elle ait lieu dans la région hépatique (Long Ingle).

Ils sont dosables dans les urines où leur quantité normale est de 0,40 à 0,80 mgr. par litre.

c) *la zone réticulée* donne les dix-sept cétostéroïdes dont la formule chimique renferme une fonction cétone en C^{17}, mais en C^3 on peut avoir soit une fonction phénol, on a alors, l'œstrone ou folliculine, soit une fonction alcool et on a alors l'androstérone.



Folliculine



Androstérone

Au point de vue physiologique la zone réticulée agit principalement sur la région génitale et par la diversité, nous pourrions même dire par l'opposition d'action, des diverses hormones qu'elle sécrète (androstérone, folliculine), elle peut jouer des rôles diamétralement opposés suivant les besoins ou les réactions du moment.

Il semble toutefois que normalement chez la femme, étant le seul siège de sécrétions androgéniques, elle doive jouer un rôle freinateur important dans l'équilibre folliculinique, son action dominante étant une action virilisante. On devine, théoriquement tout au moins, les perturbations que pourrait entraîner chez la femme une production importante de folliculine.

De même que pour les onze oxycorticostéroïdes, la sécrétion des dix-sept cétostéroïdes est sous la dépendance du lobe antérieur de l'hypophyse par l'intermédiaire d'une corticostimuline mais elle est sous la dépendance de l'hormone de la région interstitielle, la lutéostimuline.

L'élimination des dix-sept cétostéroïdes se fait par les urines et leur dosage peut en être fait. Les résultats normaux se situent aux environs de 14 mgr par litre chez l'homme et de 9 chez la femme.

ASTHME ET CYCLE MENSTRUEL

Ainsi que nous l'avons dit dans notre introduction, lorsque au cours de l'interrogatoire des malades, nous recherchions avec elles, soit les causes déclenchantes des crises, soit les facteurs ayant une influence favorisante ou aggravante sur la dyspnée ou l'état général, nous avons été surpris par le nombre de femmes qui nous signalaient que leur asthme était rythmé par leur cycle menstruel.

La plupart d'entre elles savaient, en effet, que l'apparition de l'essoufflement annonçait l'approche des règles ; d'autres savaient au contraire que dès que leurs règles arriveraient elles auraient de la dyspnée.

Si nous poussions plus avant notre interrogatoire et notre examen clinique, nous retrouvions chez elles l'existence des signes décrits par Gilbert-Dreyfus comme étant les signes cliniques de l'hyperfolliculinie, à savoir :

1° *Dans le domaine génital et paragénital* : congestion pelvienne, ballonnement abdominal, tension des seins, congestion mammaire, dysurie.

2° *Dans le domaine extra-génital* :

a) manifestations psycho-végétatives : émotivité, irritabilité, insomnie avec tendance à la somnolence diurne, dépression psychique avec larmes faciles, instabilité vaso-motrice.

b) rétention aqueuse tissulaire : chez les obèses du type spongieux l'embonpoint augmente à chaque vague folliculinique.

c) troubles conditionnés par le terrain :

— au niveau des muqueuses supérieures : coryza, pseudo-angine ;
— au niveau des muqueuses respiratoires : asthme ;
— au niveau de l'appareil digestif : crises hépato-vésiculaires de Gilbert-Dreyfus.
— au niveau de la peau : urticaire, eczéma, purpura.

d) troubles circulatoires : extra-systoles ; troubles vaso-moteurs ;

e) troubles articulaires : hydarthrose périodique ;

f) troubles urinaires : congestion rénale, hématuries, cystite ;
g) troubles nerveux : anxiété, psychasthénie.

Mais tous ces troubles qui signent un déséquilibre endocrinien ne sont pas obligatoirement pré-menstruels, et s'ils sont plus fréquents au cours de la décade qui précède les règles comme c'est le cas dans l'hyperfolliculinie absolue ou dans l'hyperfolliculinie relative par hypolutéinie, ils peuvent également être :

— intermenstruels : syndrome du 15e jour,
— mixtes : inter et prémenstruels.

C'est en nous appuyant sur les idées directrices qui précèdent qu'ont été examinées et traitées les malades dont nous présentons les observations dans le présent chapitre.

Nous rappelons que nous n'avons pu que très rarement faire faire des examens de laboratoire, dans le domaine endocrinien évidemment (frottis vaginaux, biopsies de l'endomètre, dosage des 11 oxycorticostéroïdes, des 17 cétostéroïdes). Ces examens nous auraient, certes, souvent été utiles, mais étant donné qu'à l'heure actuelle aucun d'entre eux ne présente à lui seul un caractère de certitude, il aurait fallu faire faire chez nos malades la série tout entière. Or, notre travail a été fait en clientèle et nous n'avons pu que très rarement exiger de nos malades un tel effort financier.

Nous n'avons également qu'exceptionnellement fait rechercher les sensibilités allergiques électives et en particulier pour aucune malade dont nous rapporterons l'observation. Nous savons en effet les nombreuses critiques qui sont faites à cette technique qui, dans certains cas typiques, est pourtant particulièrement intéressante. Au demeurant il y a coexistence possible de sensibilisation à un allergène et de déclenchement des accidents asthmatiques par perturbation endocrinienne.

Par contre, toutes nos malades ont subi les examens classiques qui nous paraissaient utiles : radiographies, électrocardiogrammes, numérations globulaires, formules leucocytaires, examens de crachats, etc...

Observation N° 1 (Dr Mallet)

Mlle Am... Pierrette (19 ans), sans profession (Charentes).

Antécédents héréditaires et collatéraux ne nous révélant pas de terrain asthmatique.

Le début de son asthme remonte à l'âge de 7 ans « au moment des foins ». On ne note pas de parentés morbides, pas d'équivalent.

A l'examen, rien à signaler au point de vue pulmonaire ; radiographie négative. Pas de troubles cardiaques, mais un éréthisme très net. T. A. : 14/8.

Les règles apparues à l'âge de 13 ans sont régulières et abondantes. La malade nous signale spontanément que huit jours avant le début des règles, s'installe régulièrement une dyspnée nocturne qui augmente jusqu'à l'arrivée du flux menstruel qui la fait cesser aussitôt.

Le 14 novembre 1949, l'examen clinique ne nous permet pas de noter de signes nets d'hyperfolliculinie. Traitements antérieurs : Diapros, Emgé, Désensibilysine de Cantonnet, trois ans de Mont Dore qui n'ont amené qu'une amélioration peu nette.

Ici vingt aérosols avec Théophylline, Scurocaïne, Pénicilline, quatre applications de Bonain, douze Emgé et traitement endocrinien par hormonothérapie conjuguée :

— Propionate de testostérone (25 mgr) les 16e et 18e jours du cycle.

— Progestérone (10 mgr) les 24e et 26e jours.

Reçu des nouvelles de la malade fin mars 1950, guérison actuelle. Continuera le traitement endocrinien pendant trois mois sous forme de Testoviron-Progestérone les 16e, 18e et 21e jours du cycle.

La malade est revue en novembre 1950, la guérison est confirmée ; on interrompt le traitement.

Observation N° 2 (Dr Mallet)

Mlle Huguette Br... (19 ans), étudiante, Bordeaux

Un grand-père asthmatique.

Le début remonte à l'âge de 8 ans après des bronchites à répétition. Pas d'eczéma mais des migraines très fréquentes et violentes. La radiographie ne donne pas de résultats spéciaux. R. A. S. au point de vue cardiaque, mais l'examen du nez montre : « une ethmoïdite chronique polypeuse bilatérale, à maximum gauche ».

Les règles apparues vers l'âge de 13 ans sont irrégulières, douloureuses au début et peu abondantes.

L'asthme est beaucoup plus marqué durant les trois ou quatre jours qui précèdent les règles. L'apparition du flux menstruel améliore l'état.

Le 2 décembre 1949, l'examen clinique permet de relever des signes nets d'hyperfolliculinie.

Les crises apparaissent en général alors que la malade vient de se coucher et durent environ trois ou quatre jours. En dehors de ces crises on note un fond de dyspnée plus intense la nuit.

Sensibilité spéciale aux poussières (laine) et à certaines odeurs (pin).

A notre avis, il s'agit donc d'un asthme allergique avec facteurs intriqués très sensible aux pneumo-allergènes (épine nasale) et à un déséquilibre endocrinien.

A reçu divers traitements de désensibilisation en particulier à Paris un traitement à la tuberculine qui entraîne une très violente réaction. Mais sans action sur son asthme. En conséquence, nous ordonnons le traitement suivant :

— pour l'épine nasale application de Bonnain ;

— traitement endocrinien par propionate de testostérone, 25 mgr les 16e, 18e et 21e jours du cycle.

Nous avons revu la malade ; l'asthme ne s'est pas manifesté avant les règles durant deux cycles, mais elle garde des crises nocturnes qui, à notre avis, ne pourront disparaître que lorsque l'épine nasale sera traitée, chose à laquelle la malade ne veut pas se soumettre pour l'instant.

Observation N° 3 (Dr Mallet)

Mlle Bo... Marie, Renée (27 ans). Etudiante à Bordeaux.

Un grand-père asthmatique ; un oncle présentant une tuberculose osseuse.

Le début remonte à l'âge de 21 ans ; crises d'abord légères succédant à des rhumes de cerveau. Disparition spontanée de l'asthme pendant un an puis, en 1949, à la suite d'une grosse fatigue, réapparition des crises à la suite d'une bronchite au mois de mai. Migraines fréquentes ; on note des sensibilités particulières : c'est ainsi que l'aspirine détermine quelques instants de suffocation cinq à dix minutes après son absorption.

Le 10 juin 1949 : examens pulmonaires et cardiaques ne montrent rien de spécial. T. A. 11/8.

Règles apparues à l'âge de 12 ans ; irrégulières. Augmentation de l'asthme dans les jours qui précèdent les règles. Troubles hépato-ovariens.

Nous pensons à un asthme à facteurs intriqués ; terrain neuro-arthritique, facteur respiratoire (bronchite), facteur endocrinien.

Traitement institué en 1947 :

— Désensibilysine de Cantonnet ;

— Viophan intraveineux ;

— Propionate de testostérone.

Nous revoyons la malade à plusieurs reprises, son état est satisfaisant. Légère gêne respiratoire en octobre 1948. On note alors une grande nervosité de la malade ; une T. A. à 11/8 ; mais surtout elle nous signale que ses règles sont redevenues irrégulières et peu abondantes. On institue un traitement progestérone et testostérone.

La malade est suivie régulièrement depuis et n'a plus présenté de nouvelles crises. Ce traitement a été poursuivi plusieurs mois.

— Acétate de testostérone 10 mgr les 25e, 27e, 28e jours du cycle.

— Progestérone 10 mgr les 21e et 23e jours.

Mlle B..., revue en juillet 1950, a vu disparaître son asthme et présente une agrégation de lettres sans être gênée en rien dans son travail par son asthme qui, jusqu'au traitement endocrinien, avait fortement gêné son existence.

Observation N° 4 (Dr Mallet)

Mlle Qui... Nicole, 17 ans, sans profession, La Bastide.

Dans les antécédents héréditaires, on note un oncle asthmatique.

Son père est un bronchitique chronique.

Dans les antécédents personnels on note un eczéma des nourrissons qui a duré pendant la 1re année et un coryza assez fréquent mais apériodique. L'asthme a débuté à l'âge de 3 ans après une coqueluche. Au début, asthme sans crises violentes puis après avec paroxysmes. En principe, la malade ne reste pas plus de 15 jours sans crises violentes. A l'heure actuelle,elle présente une dyspnée permanente qui subit l'influence du cycle menstruel. En effet la malade accuse une crise très violente le 2e ou le 3e jour avant les règles ; l'asthme se poursuit pendant les règles et dure environ 8 jours après, puis le syndrome s'estompe pour se reproduire en général le mois suivant. Malgré tout on note des mois où ces crises ne se produisent pas.

La malade est réglée depuis l'âge de 13 ans. Ses règles sont régulières. Le cycle est de 28 jours, durée et quantité normales.

L'examen pratiqué le 24/11/49 nous montre une malade maigre (40 kgr), longiligne présentant une très forte cyphose avec début de scoliose, thorax en carène. Au point de vue pulmonaire, l'auscultation nous permet d'entendre des sibilants dans les deux champs pulmonaires, une expiration très longue et une inspiration brève. La radiographie montre une légère surcharge péri-hilaire bilatérale ainsi que de la trame sans caractère évolutif.

Parmi les traitements antérieurs on note deux saisons au Mont Dore n'ayant apporté aucune amélioration. Elle a eu également des aérosols de Théophylline, Pénicilline ; Emgé, Antalby.

Nous pensons à un asthme allergique avec épine endocrinienne et gros élément respiratoire à traiter par la gymnastique (débloquer).

Le traitement institué est le suivant :

Propionate de testostérone 25 mgr les 16e, 18e et 21e jours du cycle.

Progestérone 10 mgr les 24 et 26e jours.

Calcium.

On conseille en outre à la malade un séjour à La Hume où elle présente toujours une amélioration de son asthme.

Le traitement hormonal ne peut être suivi que pendant un mois de façon satisfaisante par suite du raccourcissement du cycle.

Nous revoyons la malade deux mois après. Elle présente encore de la dyspnée mais, par contre, son état général s'est considérablement amélioré et on note une augmentation de poids de 8 kgr.

On conseille alors à son médecin traitant de poursuivre le traitement endocrinien sur la base d'une injection de Testoviron-Progestérone les 19e, 21e, 23e et 25e jours du cycle.

Nous revoyons la malade le 16 juin 1950, on note une très grosse amélioration mais son état général reste à surveiller.

Observation N° 5 (Dr Mallet)

Mme De... Paulette, à Bordeaux. Empaqueteuse de Jalapa, 28 ans.

Dans les antécédents héréditaires, on note un grand-père paternel et une cousine du père asthmatiques ; en outre, un oncle est décédé de tuberculose osseuse. Le père et la mère sont vivants ; la mère présente des migraines très violentes et fréquentes. Une sœur également très sujette aux migraines. Dans les antécédents personnels on relève une pleurésie séro-fibrineuse en 1944 et une ablation bilatérale des cornets en 1949 à cause des migraines.

Les crises d'asthme remontent à l'âge de 13 ans environ, trois mois avant

l'apparition des règles. Elles coïncident avec l'apparition de bronchites à répétition. Ce sont des crises apparaissant surtout la nuit, maximum entre 10 heures du soir et 5 heures du matin. Elles sont augmentées par le vent et le brouillard et sont plus rares l'été.

La malade nous signale en outre que les crises augmentent d'intensité pendant les trois ou quatre jours qui précèdent les règles, disparaissent avec le flux menstruel et que, dès la fin des règles, il y a réapparition d'un fond de dyspnée permanente.

A noter une grossesse n'ayant entraîné aucun changement de l'état asthmatique, sauf pendant les quinze derniers jours où il y a eu apparition d'un essoufflement permanent ne disparaissant que deux jours après l'accouchement.

L'examen pratiqué le 24 novembre 1949, nous montre une malade en bon état général. Au point de vue pulmonaire l'auscultation nous montre des râles bronchiques dans les deux champs, une inversion du rythme respiratoire. On note également une expectoration blanche, mousseuse, abondante. La radioscopie pratiquée ce même jour nous montre des poumons clairs, respirant bien, un hémidiaphragme gauche un peu irrégulier (pleurésie), mais mobile. Seul le sommet droit s'éclaire moins bien que le gauche à la toux.

Nous pensons à un asthme par imprégnation tuberculeuse, avec facteur endocrinien et épine nasale. On institue le traitement suivant :

— Aérosols de Théophylline.

— Emgé Lumière, sels d'or, tuberculine (Pondorf).

— Propionate de testostérone les 16e, 18e et 21e jours du cycle.

— Progestérone le 26e jour.

— Intervention nasale conseillée.

Traitements antérieurs : Dyspné-Inhal et Sanédrine.

Notre traitement est suivi, sauf les injections de Testostérone et de Progestérone. La dyspnée est moins intense ; les nuits sont meilleures, mais elle présente une crise violente deux jours avant ses règles qui sont toujours peu abondantes.

On conseille alors une série de Désensibilysine et surtout le traitement hormonal précédemment indiqué.

La malade est revue le 18 avril 1950. L'épine nasale a été supprimée. Elle est très améliorée et a pu reprendre un travail tout en gardant des épisodes de dyspnée nocturne.

Etant donnés ses antécédents, on fait un traitement par l'Antigène méthylique et l'hormonothérapie est poursuivie sur la base suivante :

— une injection de 15 mgr de propionate de testostérone et

— une injection de 10 mgr de progestérone *associés*, les 16e, 19e et 22e jours du cycle (Testoviron-Progestérone).

Nous revoyons la malade qui, sur nos conseils, a changé de travail et peut en effectuer un autre. Mène une vie normale.

Observation N° 6 (Dr Mallet)

Mme Ch... Flora, 34 ans, ménagère, habitant les Landes mais d'origine espagnole.

Antécédents héréditaires et collatéraux ne nous révélant pas de terrain asthmatique.

Le début de son asthme remonte à l'âge de 19 ans où, quatre jours avant ses règles, la malade, alors jeune fille, présente une première crise très violente. Cette crise se renouvelle alors régulièrement chaque mois et toujours disparaît avec l'arrivée du flux menstruel. Le mariage à 21 ans n'amène aucun changement dans l'apparition des crises. La première grossesse entraîne immédiatement l'arrêt de l'asthme, qui reprendra dès l'accouchement.

Elle est alors traitée par un gynécologue espagnol qui, dirigé par les conseils indirects du Prof. Marañon, lui donne des extraits hormonaux. La malade est très améliorée, passe des mois sans crise, mais présente toutefois de temps en temps, un épisode spasmodique respiratoire qui se situe toujours avant les règles.

Le médecin traitant mourant, elle abandonne le traitement.

Nouvelle grossesse entraînant une reprise de l'asthme pendant les trois premiers mois. Les crises disparaissent jusqu'à l'accouchement, pour revenir par la suite.

Trois nouvelles grossesses donnent exactement le même tableau clinique : amélioration jusqu'à l'accouchement. Cinq garçons.

Nous voyons la malade le 28 novembre 1947, envoyée par son médecin traitant qui nous l'adresse, car depuis le 19 octobre elle présente des crises qui vont en s'accentuant et qui s'accompagnent d'un état syncopal et d'une sensation de mort imminente. Le 15 novembre, elle avait présenté (trois jours avant ses règles survenues le 10) une crise d'asthme typique différant bien de la sensation de syncope qu'elle avait les jours précédents.

Au cours de la nuit du 27 au 28, nouvelle crise mais très violente cette fois, un peu calmée par une piqûre d'Evatmine.

L'examen nous montre une malade un peu pâle, en bon état général (50 kgr). L'auscultation pulmonaire ne nous permet d'entendre aucune sibilance et pas le moindre signe d'asthme. Le pouls est à 100 ; la T. A. à 12/8.

Nous avons surtout affaire à une malade nerveuse, inquiète, nous disant qu'elle préférait ses crises d'asthme à cet état d'angoisse qui a suivi un choc provoqué par une injection intraveineuse de Carénacaïne faite en octobre.

Comme équivalents nous notons dans les antécédents des crises d'urticaire et depuis quatre ans la présence d'un eczéma qui est à ce jour à peu près complètement disparu.

La malade a été réglée très jeune, présente des règles régulières (tous les 23 jours) et très abondantes.

On note en outre un ballonnement assez important dans les jours précédant les règles et de petits signes d'hyperfolliculinie.

Cette observation nous amène à instituer un traitement hormonal ainsi prévu :

— 10 injections de propionate de testostérone, 25 mgr à partir du 10e jour après les règles,

— 2 injections de progestérone, 10 mgr les 4e et 3e jours avant les règles.

Le cycle ayant été plus court, la malade n'a pu avoir que six piqûres de testostérone et pas de progestérone. A reçu Epanal et Maxiton (Prof. Bergouignan) ; pendant cette période nous avons noté deux petites crises,

une sept jours, l'autre trois jours avant les règles, mais crises cédant à un simple suppositoire de Théophylline.

On continue le traitement hormonal pendant plusieurs cycles (jusqu'en juin 50). On note une disparition de l'endosympathose à forme syncopale qui avait suivi le choc consécutif à la Carénacaïne et la malade est rétablie à peu près complètement de son asthme, qui se manifeste toujours la dernière partie du cycle par une légère dyspnée.

Le dernier traitement donné à la malade comportait :

— 40 mgr d'acétate de testostérone les 17e et 19e jours.

— 10 mgr de progestérone les 21e, 23e et 25e jours.

La malade est revue le 6 juillet 1950 sur la demande de son médecin traitant qui craignait l'apparition d'un foyer infectieux de dilatation bronchique.

La malade n'a plus de crises ; elle se déplace seule, s'étant débarrassée de la crainte où elle vivait d'avoir une crise en voyage.

Un traitement de consolidation hormonal est conseillé sur la base suivante :

— une injection de 25 mgr de propionate de testostérone associés à 10 mgr de progestérone (Testoviron-Progestérone fort) les 17e, 19e, 21e et 25e jours du cycle.

Avril 1951 : La malade recommençant à présenter des phénomènes dyspnéiques revient consulter et nous décidons de faire un bilan cyto-hormonal complet pour établir une thérapeutique hormonale plus précise. A cet effet une biopsie cyto-hormonale est demandée.

Le résultat conclut à un taux normal de folliculine mais à une hypolutéinie très marquée.

En conséquence on continue le traitement déjà prescrit.

Observation N° 7 (Dr Mallet)

Mme V... Henriette, 42 ans, sans profession, à Bordeaux.

Dans les antécédents héréditaires, on note un grand-père asthmatique. Pas de parentés morbides, sinon des crises d'éternuements relativement fréquentes, longues. Dans les antécédents personnels nous retiendrons seulement une crise de rhumatisme articulaire aigu.

Deux grossesses antérieures au début de l'état asthmatique, qui débute à 40 ans au cours d'un voyage à Biarritz et accompagné d'eczéma suintant.

Par la suite, l'asthme persiste et évolue par petites poussées successives, sans crises particulièrement violentes jusqu'en novembre 1948 où la malade a plusieurs crises importantes.

Cet état est influencé par le cycle menstruel et l'on note une augmentation des crises dans les quelques jours qui précèdent les règles. A cette époque, on note d'ailleurs quelques signes d'hyperfolliculinie, tension des seins, ballonnement. Les règles sont irrégulières et peu abondantes.

Une radiographie pratiquée en janvier 1949 n'indique que la présence de quelques traînées scléreuses banales au niveau des deux plages pulmonaires. La formule sanguine indique une éosinophilie à 21 % et une lymphocytose à 24. Les crachats ne contiennent pas de B. K.

Traitement : Théophylline, polypeptones iodés, auto-hémothérapie, hyposulfite intraveineux auquel on ajoute de la progestérone (trois injections dans la décade qui précède les règles).

Ce traitement améliore nettement la malade, mais en avril 1949, rechute à la suite d'un épisode bronchique. Un état de mal s'installe, qui cède à l'injection d'huile soufrée. L'élément endocrinien s'étant à nouveau manifesté, l'hormonothérapie est renforcée par l'introduction d'acétate de testostérone, 10 mgr, complété par de l'Hirudex.

Nous ne notons aucun résultat.

La malade à la suite de gros désordres familiaux présente des troubles vago-sympathiques importants et de gros désordres psychiques.

Le 14 mai 1949, on fait 40 mgr d'acétate de testostérone dans l'espoir de bloquer ses gonadostimulines. Les extraits de sangsues doivent être arrêtés, chaque injection entraînant de violentes réactions psychiques chez elle.

L'asthme s'améliorant, une cure au Mont Dore est ordonnée. Elle est malencontreusement interrompue par une crise de R. A. A. au 12e jour, alors qu'une amélioration sensible se manifestait. La malade revient à Bordeaux avec une amélioration de l'état général ; pas de crises d'asthme, mais gêne très nette avant l'apparition du flux menstruel. Poursuite de l'hormonothérapie conseillée sur la base d'une injection de 25 mgr de propionate de testostérone associés à 10 mgr de progestérone (Testoviron-Progestérone fort) les 18e, 21e, 24e jours du cycle.

Nous perdons la malade de vue jusqu'en mars 1951. Elle avait quitté Bordeaux mais a fait continuer son traitement endocrinien. N'a plus de crise d'asthme et est à cette date en excellent état général.

Observation N° 8 (Dr Mallet)

Mme Vi... Visitation, 37 ans, cultivatrice dans le Médoc.

Dans les antécédents héréditaires, on ne relève que des migraines fréquentes chez le père. Chez elle, on ne note que quelques crises d'urticaire à point de départ digestif ; quelques crises de migraines.

En décembre 1948, la malade présente un épisode grippal, suivi d'une congestion pulmonaire à la suite de laquelle apparut un petit syndrome asthmatiforme caractérisé par de petites crises apparaissant vers 17 heures et cédant facilement à la Théophylline. Au cours de ces crises, la malade présente une toux sèche qui la soulage quand elle s'accompagne d'expectoration.

C'est à la fin de cet épisode aigu que nous voyons la malade à la demande de son médecin traitant. Au cours de l'interrogatoire, elle nous signale que sa dyspnée est nettement plus importante dans les jours qui précèdent les règles et que celles-ci sont régulières mais très peu abondantes.

L'examen de la malade ne nous permet pas de découvrir de troubles cardiaques ou endocriniens particuliers. Le pouls est à 80 ; la T. A. à 15/8.

L'auscultation pulmonaire nous permet d'entendre des râles sibilants principalement à droite. Nous pensons à un asthme allergique, avec épine endocrinienne et le traitement suivant est institué :

— Phénergan, un matin et soir.

— 15 mgr de propionate de testostérone associés à 10 mgr de progestérone (Testoviron-Progestérone) les 15e 18e et 21e jours du cycle.

La malade est revue le 4 mars 1949 ; l'asthme a disparu dès la fin du traitement, que nous conseillons à la malade de continuer. Depuis, la malade n'a plus présenté de nouvelles crises et n'a plus de dyspnée.

Observation N° 9 (Dr Mallet)

Mme V... Colette, 28 ans, sans profession, à Bordeaux.

Dans les antécédents héréditaires, on note un grand-père et une grand'-mère emphysémateux ; la mère est sujette à de fréquentes migraines et souffre du foie. Le père est décédé d'une crise d'angine de poitrine à l'âge de 37 ans. La malade est elle-même une insuffisante hépatique traitée pour cela depuis son jeune âge.

L'asthme a débuté 48 heures après un accouchement et depuis il est allé en augmentant d'années en années. Les petites crises surviennent en général après les repas du soir ou vers deux heures du matin. Les grosses crises survenant principalement au printemps ou à l'automne. Comme équivalents, on ne note que du rhume des foins.

Les crises d'asthme sont plus violentes et plus fréquentes dans les trois ou quatre jours qui précèdent les règles.

L'examen pratiqué le 20 septembre 1946 nous montre, au point de vue radiographique, une transparence pulmonaire normale ; seul le hile est légèrement accentué à gauche. Cœur et pédicule cardiaque de petites dimensions. Le diaphragme est de forme et de course normales.

Signes cliniques classiques de l'asthme ; rien de spécial dans les autres appareils.

Il semble que l'on se trouve devant un asthme allergique.

La malade qui est traitée depuis six ans a déjà fait une cure au Mont Dore sans résultats appréciables, a été traitée par un médecin homéopathe et a subi plusieurs séries d'auto-hémothérapie.

Nous instituons donc des traitements successifs :

— auto-hémothérapie, hyposulfite, histamine, puis devant échec :

— tuberculinothérapie (Pondorff) Viophan avec des résultats passagers et inconstants.

Une cure à Font-Romeux améliore très nettement l'état général mais pas l'état asthmatique lui-même et la malade doit notamment avoir recours à l'éphédrine.

1947 et 1948 se passent avec des crises assez fréquentes mais un peu moins intenses. En 1949, les crises augmentent d'intensité et la malade doit faire usage d'aérosols d'aleudrine qui la calment bien, de dragées de Dilatrane, désensibilisation, Hirudex. Peu de résultats.

A l'examen, pratiqué le 29 avril 1949, nous constatons quelques râles sibilants principalement à gauche. Du point de vue digestif la malade nous signale qu'elle présente au réveil des nausées, parfois même suivies de vomissements, déclenchés en général par la toux. L'examen nous montre un foie de dimensions normales mais douloureux et un point de Murphy très douloureux.

Au point de vue cardio-vasculaire rien de spécial ; une T. A. à 14/8.

Mais la malade attire à nouveau notre attention sur son cycle menstruel un peu raccourci et sur un flux menstruel peu abondant ; en outre, depuis son accouchement ayant déclenché l'asthme, elle n'a plus eu de grossesse et ce, malgré un traitement par massages gynécologiques, afin de corriger une rétroversion utérine incriminée par un spécialiste.

L'examen général nous montre une malade répondant à la description de Marañon : « femme de petite taille avec un squelette gracieux et avec une tendance à l'adiposité inférieure (très peu marquée chez elle), ayant des caractères féminins très purs, avec un air juvénile ». Nous retenons alors tout spécialement ces signes d'hyperfolliculinie et d'hypolutéinisme et nous instituons un traitement endocrinien principalement axé sur la testostérone, les 16e, 18e et 21e jours des règles, Sodothiol et Spasmoryl I-V.

La malade est revue le 25 avril 1950 : coryza, crise d'asthme survenant après une période de très grande amélioration.

Cette amélioration n'a été entraînée qu'au moment où l'hormonothérapie fut adjointe au traitement de désensibilisation.

Malade revue à plusieurs reprises ; ne présente qu'une légère dyspnée passagère, sauf une crise d'asthme nette survenue au cours d'un épisode infectieux avec angine, semblant du type mononucléaire. En date du 15 décembre 1950 mène une vie normale, amorce d'un syndrome intriqué hépato-ovarien pour lequel on reprend la thérapeutique suivant la technique de Gilbert Dreyfus : Testoviron-Progestérone (3 injections à partir du 19e jour du cycle).

Malade revue début mai 1951 ; mène une vie très active sans aucune gêne.

Observation N° 10 (Dr Mallet)

Mme B... Renée, 25 ans, ménagère au Bouscat.

Antécédents héréditaires et collatéraux : deux frères décédés à la naissance. Grand-père paternel tuberculeux. Mari a eu du pus dans le rein droit (?). A perdu un enfant d'une méningite tuberculeuse.

Antécédents personnels : à 10 ans, premières règles s'accompagnant d'un crachement de sang sans importance. Depuis, apparition de bronchites régulières et apparition de l'asthme progressivement au cours de ces bronchites. Règles régulières, abondantes ; les seins sont douloureux huit jours avant les règles et à ce moment-là la malade présente un ballonnement très marqué du ventre.

L'asthme apparu vers l'âge de 13 ans voit ses crises augmenter dans les trois ou quatre jours précédant les règles ; les crises durent pendant les règles et cessent avec elles. Elles sont caractérisées par une dyspnée importante, un peu de toux, peu de crachats ; surviennent principalement vers minuit.

L'examen clinique pratiqué en septembre 1947 ne nous apprend rien au point de vue cardiaque ni pulmonaire. On note toutefois à l'examen une adiposité n'intéressant pas le haut du corps et maximum au niveau des hanches, des cuisses et du ventre. La radiographie confirme une asymétrie thoracique par scoliose et une surcharge de la trame, ne présentant aucun caractère évolutif mais semblant plutôt correspondre à la présence de traînées scléreuses. La recherche des B. K. dans les crachats est négative.

L'examen du nez nous montre une forte déviation de la cloison gauche avec hypertrophie des cornets, le tout entraînant une obstruction nasale à peu près complète à droite et complète à gauche.

Devant ce tableau clinique et étant donnés les antécédents, on pense à une tuberculose atypique avec un élément nasal prédominant. On institue donc le traitement suivant :

— aérosols de Théophylline plus Pénicilline,

suivis, le 24 octobre, d'une intervention chirurgicale afin d'obtenir une respiration nasale convenable. Tout de suite après l'intervention on reprend le traitement par aérosols, auquel on ajoute un traitement par Crisalbine et Emgé Lumière.

La malade est revue le 3 mai 1948. On note une très grosse amélioration ; la malade n'a plus eu de crise ; elle présente encore par moment une petite gêne respiratoire. Nous conseillons à nouveau une série d'aérosols de Théophylline.

Nous revoyons la malade le 1er avril 1949 pour un état grippal auquel fait suite une reprise de l'asthme nettement augmenté avant les règles. L'examen clinique nous révèle la présence des signes d'hyperfolliculinie. Nous ordonnons une nouvelle série d'aérosols (dix séances) et nous y ajoutons un traitement par la progestérone. On note alors une diminution considérable des crises d'asthme et une diminution importante du flux menstruel.

Au cours du cycle suivant nous faisons trois injections de 10 mgr d'acétate de testostérone les 15e, 18e et 21e jours du cycle. L'amélioration se poursuit très nette. La malade n'a plus de crise d'asthme, seul persiste l'élément endocrinien ; les règles sont redevenues plus abondantes mais sont encore irrégulières. Nous continuons le traitement en faisant en octobre et novembre 1949 trois injections de 25 mgr de propionate de testostérone associés à 10 mgr de progestérone (Testoviron-Progestérone fort), les 15e, 18e et 21e jours du cycle.

La malade revue depuis a un bon état général et n'a plus présenté de crise d'asthme.

Revue en novembre 1950 : guérison actuelle confirmée.

Malade ayant eu une appendicectomie en février 1951 ; l'anesthésie à l'éther n'a provoqué qu'une gêne peu importante et passagère. Pas d'asthme pour le moment.

Observation N° 11 (Dr Mallet)

Mme *R... Simone*, 33 ans, sans profession, à Bordeaux.

Dans les antécédents héréditaires, on note que le père est décédé d'une broncho-pneumonie. Sur quatre sœurs, une a présenté de l'érythème noueux et une est asthmatique.

Dans les antécédents personnels, on ne note rien de spécial avant l'apparition de l'asthme survenu à l'âge de 15 ans, après une congestion pulmonaire. Asthme apparaissant dans la nuit, vers trois heures du matin et débutant en général par des éternuements, puis de l'essoufflement. Les crises sont plus fréquentes à partir du mois de septembre.

Les œufs, le chocolat déclenchent immédiatement une crise. Les crises sont également rythmées par le cycle menstruel et l'asthme est beaucoup

plus marqué avant les règles, période à laquelle on note, en outre, d'importantes manifestations génitales et para-génitales.

La malade a été réglée à 16 ans ; règles régulières et normales avant le mariage, devenues très peu abondantes depuis. Quatre grossesses.

La première sans crise (une fille).

La seconde s'est terminée par une F. C. à 2 mois et demi avec de fortes crises d'asthme et une fluxion de poitrine.

Les troisième et quatrième avec quelques crises.

La malade a été vue pour la première fois le 1er avril 1943 pour appendicite chronique. Obésité à type endocrinien pour laquelle elle sollicite un traitement, et asthme.

On conseille une thérapeutique basée sur :

— dinitriphényl-lysidine,
— lobe antérieur d'hypophyse,
— benzoate d'œstradiol.

A ce traitement, on ajoute du vaccin de Minet pour cet asthme, attribué à une épine pulmonaire non spécifique. Dans notre esprit aucune relation n'est alors faite entre la dysménorrhée de la malade et son asthme.

La malade est revue par la suite ; elle a maigri de 4 kilos mais son asthme est sans grand changement. On ajoute un traitement hépatique et antihistaminique car des sensibilisations diverses, alimentaires en particulier, sont décelées. L'état pulmonaire est sans changement ; il est représenté par une sclérose bilatérale avec quelques râles bronchiques dans les deux champs.

La malade est alors suivie très régulièrement ; une légère amélioration de son asthme s'installe, mais ne devient réelle que le jour où la folliculine est remplacée par de la lutéine à faible dose faite les 10e, 20e et 21e jours du cycle. Traitement basé sur la remarque faite de l'aggravation de l'asthme dans la période pré-menstruelle.

Les crises diminuent mais, en janvier 1945, à la suite d'un épisode aigu pulmonaire, de type bronchique, le diagnostic s'oriente vers une étiologie bacillaire possible. Pour cette raison en mars 1945, l'état général de la malade s'étant amélioré, un traitement par l'hyposulfite de soude, des sels d'or et la tuberculine en scarifications est institué. Le Lutogyl est continué.

On note la disparition de l'asthme jusqu'en novembre 1945. La malade souffre de son annexe droite : ovariectomie droite et appendicectomie. Il faut arriver en novembre 1946 pour voir réapparaître l'asthme. La malade est fatiguée, tousse ; la radiographie pulmonaire montre une tramite du lobe supérieure gauche à caractère non évolutif ; pas de B. K. mais du pneumo dans les crachats.

Par ailleurs, des signes d'hyperfolliculinie nets sont notés avec, en particulier, une tension douloureuse des seins, commençant à partir du 15e jour du cycle. Le foie est gros, la vésicule très sensible.

Le diagnostic complet de cet asthme devient alors « asthme du type Jacquelin » (bacillose atypique) avec syndrome hépato-ovarien. Il est en effet curieux de noter le parallélisme entre l'aggravation des troubles hépato-vésiculaires et l'hyperfolliculinie.

Un deuxième traitement du même type que celui de mars 1945 est institué avec adjonction de Viophan intra-veineux les 16e, 18e, 23e jours du cycle, qui arrêtent définitivement l'asthme.

A noter la présence de rares B. K. à l'occasion de deux bronchites faites en novembre 1946 et janvier 1947.

Par la suite, la malade est examinée sur notre demande par un phtisiologue qui confirme le diagnostic de bacillose torpide.

Malade revue à plusieurs reprises. Le traitement hormonal seul est continué ; le propionate de testostérone dont l'action se montre très heureuse chez cette malade, est régulièrement poursuivi car son absence laisse réapparaître l'hyperfolliculinie, mais sans asthme.

Malgré cette thérapeutique longtemps poursuivie par la malade elle-même sans notre conseil, aucun signe de virilisme n'est noté.

Le 7 mai 1950, foie douloureux, état pulmonaire stabilisé, règles normales, toujours pas d'asthme.

Revue le 13 décembre 1950 ; l'image pulmonaire est redevenue normale ; la malade n'a plus d'asthme ; habite un quatrième étage qu'elle regagne plusieurs fois par jour sans aucune gêne. Par contre, elle présente chaque mois au 20e jour du cycle un gonflement mammaire douloureux qui cède à la testostérone associée à la progestérone (Testoviron-Progestérone).

Observation N° 12 (Dr Mallet)

Mlle P... Monique, 24 ans, infirmière, à Bordeaux.

Dans les antécédents héréditaires, on retrouve de nombreux asthmatiques et en particulier un grand-père, une tante et une sœur.

Dans les antécédents personnels, on ne relève pas grand chose en dehors d'une petite fragilité pulmonaire se traduisant par des bronchites peu importantes mais fréquentes. Comme équivalents de l'asthme, on note de l'urticaire, entre 7 et 17 ans et en avril 1949 un rhume des foins typique mais non traité, par lequel débute l'état asthmatique actuel.

Du point de vue génital, malade réglée à 11 ans, règles normales jusqu'en 1945 où elle commence ses études d'infirmière ; à ce moment-là arrêt brutal des règles. Cette aménorrhée dure six mois au cours desquels la malade engraisse de 18 kgr. Elle est alors traitée par le benzoate de dihydro-folliculine qui entraîne la réapparition des règles et amorce un amaigrissement.

L'asthme a débuté en avril 1949 par un coryza spasmodique type rhume des foins ; cette crise dure un mois et cède à l'éphédrine. Depuis cette crise elle se sent fatiguée, dort peu, perd l'appétit et maigrit de façon importante. En avril 1950, nouvelle crise de coryza spasmodique, mais au bout de quelques jours la malade commence à tousser la nuit à 11 heures et 2 heures et le matin vers 5 heures ; la toux est quinteuse, de type trachéal et ramène des crachats blancs, aérés. La malade signale en outre qu'elle a constaté dans les quatre jours qui précèdent les règles l'apparition d'une toux rauque qui coïncide avec les douleurs importantes qu'elle ressent alors au niveau du bas-ventre et des reins. Ces douleurs et cette toux disparaissent avec les règles.

L'état évoluant vers l'aggravation, la malade vient nous consulter le 1er juillet 1950. C'est une malade qui présente alors un mauvais état général, qui est gênée pour respirer sans que l'on note la présence d'un asthme pur. La radiographie montre quelques calcifications hilaires bilatérales. L'examen du nez montre la présence d'un gros cornet gauche.

Diagnostic : Trachéite spasmodique faisant suite à un coryza allergique, entretenue par une épine naso-endocrinienne. Insuffisance hépatique.

Devant ce tableau clinique, on institue un traitement de désensibilisation générale et un traitement des deux épines irritatives qui paraissent en cause.

Pour l'épine nasale on conseille des applications de Bonnain et pour l'épine endocrinienne, on institue le traitement suivant :

— 25 mgr de propionate de testostérone les 16e, 18e et 21e jours du cycle

Etant donné l'état général, on conseille un repos complet de trois mois et un traitement reconstituant axé sur Calcium et vitamines C et D ; la vitamine C étant utilisée pour son action anti-asthmatique.

Nous revoyons la malade le 31 octobre 1950. Elle vient de terminer sa cure de repos en Lozère à 400 mètres d'altitude. On note une grosse amélioration de l'état général. Elle ne tousse plus, mais une certaine oppression persiste et est surtout marquée le soir.

Elle n'a fait du traitement asthmatique que 10 injections d'Emgé et une seule de testostérone.

Nous pensons que l'amélioration de l'état asthmatique est due à l'amélioration de l'état général et au changement d'air, et nous conseillons à la malade de faire le traitement endocrinien précédemment prescrit.

La malade est revue le 30 janvier 1951, son état général est satisfaisant et au point de vue asthme, elle est pour le moment bien équilibrée, elle a d'ailleurs repris un poste d'Assistante sociale. Nous lui conseillons de continuer encore pendant un certain temps un petit traitement endocrinien avec du propionate de testostérone et progestérone (Testoviron-Progestérone) pendant deux à trois mois.

Activité sociale reprise à La Rochelle où, malgré le climat, elle se porte bien.

Revue en mai 1951 ; est Assistante sociale à Saintes ; plus d'asthme. Disparition de l'oppression depuis le traitement endocrinien.

Observation N° 13 (Dr Mallet)

Mme L... Simone, 38 ans, ménagère à Bordeaux.

Nous est adressée par son médecin traitant le 5 octobre 1948.

Dans les antécédents héréditaires, nous ne retrouvons d'équivalents de l'asthme que chez le père qui présente un coryza spasmodique amélioré par des cautérisations nasales.

Dans les antécédents personnels, nous ne retenons qu'une broncho-pneumonie à l'âge de 16 ans, ayant d'ailleurs déclenché l'apparition de l'asthme.

Du point de vue endocrinien : règles régulières, indolores mais peu abondantes. Deux grossesses sans asthme.

L'asthme est apparu pour la première fois à l'âge de 16 ans à la suite d'une broncho-pneumonie, mais disparition rapide et il ne s'est plus manifesté que par de rares petites crises survenant à l'occasion d'un changement d'air et de climat.

En septembre 1948, au cours d'un séjour sur le Bassin d'Arcachon, réapparition de l'asthme qui évolue rapidement vers un état de mal. Les crises sont principalement nocturnes, s'accompagnent de toux ne ramenant pas

de crachats. Dans la journée la gêne est continue et on note de fréquentes crises de coryza.

La radiographie ne montre rien de spécial.

L'examen pratiqué ce jour, nous montre une malade fatiguée très dyspnéique, présentant une tachycardie importante (pouls difficilement comptable), T. A. 10/8.

Du point de vue pulmonaire on note la présence de râles bronchiques dans les deux champs ; pas d'atteinte parenchymateuse.

L'examen du nez nous montre un cornet gauche hypertrophié.

La malade nous signale en outre une nette augmentation de son asthme avant ses règles. Nous pensons être en présence d'un asthme bronchique avec épine nasale et nous conseillons des applications de Bonnain et le traitement de désensibilisation générale par hyposulfite de MG suivi d'auto-hémothérapie. Nous ne tenons pas suffisamment compte de l'élément endocrinien.

La malade est alors suivie par son médecin traitant. Elle est nettement améliorée et n'a plus présenté de crises véritables malgré un ictère bénin en 1949. Séjour à Arcachon en 1949 sans influence sur la malade. En 1950 nouveau séjour à Arcachon et le 2 août apparition d'une violente crise d'asthme. La malade note alors une aggravation très nette des crises dans les huit jours qui précèdent les règles.

Nous la revoyons le 12 octobre 1940 et nous retenons alors tout spécialement l'épine endocrinienne que nous avions précédemment mise au second plan, et nous prescrivons le traitement suivant :

— Sodothiol suivi d'auto-hémothérapie.

— Aérosols de Théophylline,

— Pénicilline,

— Traitement endocrinien par 15 mgr de propionate de testostérone, 10 mgr de progestérone *associés* (Testoviron-Progestérone), sur la base d'une injection I.-M. les 14e, 16e, 18e et 21e jours du cycle.

Après *un mois* de ce traitement la malade présente une très grosse amélioration et on décide alors de poursuivre le traitement par Sodothiol suppositoires et Testoviron-Progestérone les 16e, 18e et 21e jours du cycle.

Ce traitement sera fait trois mois sous le contrôle du médecin traitant habituel qui ne nous a signalé aucun incident.

Nouvelles reçues mai 1951 : la malade n'a plus eu de crises d'asthme. Un traitement endocrinien a été continué sur la base de 3 Testoviron-Progestérone par cycle.

Observation N° 14 (Dr Mallet)

Mme B... Isabelle, 37 ans, sans profession, adressée par son médecin traitant à Bourg-sur-Gironde.

Dans les antécédents héréditaires, nous retrouvons une grand-mère asthmatique, une insuffisance hépatique chez la mère.

Parmi les antécédents personnels, seuls semblent à retenir une nette insuffisance hépatique et la présence principalement dans l'enfance de crise d'urticaire et de coryza.

Du point de vue génital, elle a été réglée à 11 ans, mais a toujours présenté une certaine dysménorrhée.

L'asthme a débuté fin juillet 1950. Alors que la malade prenait un bain de soleil sur le bassin d'Arcachon, elle a été prise subitement d'une gêne respiratoire importante. Elle revient à Bordeaux où l'état continue à s'aggraver, la dyspnée persiste, la poitrine siffle, la toux est très rare et elle ramène parfois un petit crachat blanc. Les crises se renouvellent principalement le soir. Elle sont en outre déclenchées par l'odeur du foin, de la fumée de cigarettes, par le rire.

Nous voyons la malade en août 1950. Son examen confirme ce que nous avons appris par son interrogatoire. R. A. S. tant au point de vue pulmonaire qu'au point de vue cardiaque.

La date récente d'apparition de l'asthme n'a pas permis à cette malade d'établir une relation entre son cycle génital et ses crises.

En conséquence, nous pensons être en présence d'un asthme allergique pur, avec une petite épine nasale et une insuffisance hépatique très nette. Nous instituons alors un traitement axé sur :

— Calcium et Sodothiol intraveineux et Phénergan.

Nous revoyons la malade le 20 novembre 1950 ; le traitement n'a apporté aucun résultat appréciable ; la dyspnée est moins intense, mais à sa place de véritables crises trachéales se sont installées.

La malade nous signale alors spontanément que son état s'aggrave considérablement dans les huit jours qui précèdent les règles et que l'arrivée du flux menstruel entraîne une nette amélioration. L'examen montre l'apparition de sibilants dans les deux champs pulmonaires.

Nous instituons donc cette fois un traitement plus intense de désensibilisation et un traitement endocrinien :

— Désensibilisation : Emgé, suivi d'auto-hémothérapie, Viophan.

— Traitement endocrinien par hormonothérapie conjuguée : Testoviron-Progestérone « Fort » les 14e, 16e et 18e jours du cycle.

La malade est revue le 30 décembre 1950. On note cette fois une grosse amélioration ; les signes stéthacoustiques ont complètement disparu ; la malade n'a plus présenté de crise nette. On décide de continuer le traitement endocrinien sur la même base que le mois précédent.

Malade revue ; plus de crise. L'insuffisance hépatique persistant, on oriente le traitement dans ce sens et on conseille une cure à Vichy.

Observation N° 15 (Dr Mallet)

Mme R... Jeanne, 30 ans, La Pallice.

Malade ayant dans ses antécédents héréditaires plusieurs asthmatiques et en particulier son père.

Dans les antécédents personnels, nous relevons un rhumatisme articulaire aigu et, à l'auscultation, nous retrouvons un gros souffle rapeux de la pointe qui nous amène à demander avant tout examen de la dyspnée, un examen par un cardiologue et un électro-cardiogramme qui s'avère normal (Dr Trocmé à la Rochelle). Un B.-W. fait à la même époque (11/50) est négatif.

L'asthme a débuté à l'âge de huit ans, après la coqueluche mais il disparaît environ un an après, à la suite d'un changement d'air. Il réapparaît à l'âge de 25 ans à l'occasion d'une bronchite. La malade note en outre une

grosse augmentation des crises dans les trois jours qui précèdent les règles et des troubles psycho-végétatifs nets.

Au cours d'une grossesse en 1947, la malade note les changements successifs, qu'elle résume ainsi :

— peu d'asthme jusqu'au cinquième mois,

— très nette augmentation du cinquième au septième mois,

— disparition complète des crises du septième au neuvième mois et persistance de l'amélioration pendant un mois, puis peu à peu réapparition des crises, qui deviennent de plus en plus violentes et aboutissent à un état de mal.

L'enfant est une fille qui jusqu'à ce jour a été bien portante.

A noter une augmentation de poids de 10 kgs, au moins, depuis la grossesse.

La malade nous signale en outre plusieurs sensibilisations digestives et en particulier aux œufs et au bouillon gras.

Nous pensons alors que nous avons affaire à un asthme hépato-endocrinien et nous instituons le traitement suivant :

— Désensibilisation générale : Emgé, Paraminan, Sodothiol,

— Traitement endocrinien par hormonothérapie conjuguée, Testoviron-Progestérone fort les 14e, 16e, 18e, 21e jours du cycle.

La malade est revue le 15 février 1951 ; elle n'a présenté en six mois que trois crises minimes, déclenchées chaque fois par le vent. Elle a en outre maigri de plusieurs kilos.

Le même traitement est conseillé ; sera revue dans six mois.

Observation N° 16 (Dr Mallet)

Mme D... Jeanne, 50 ans, sans profession, à Bordeaux.

Dans les antécédents héréditaires, on note le père et une sœur asthmatiques.

Dans les antécédents personnels, nous ne retenons que trois interventions chirurgicales au niveau du nez, les deux premières en 1938 et en 1946, la troisième en 1948 pour polypotomie, à notre demande.

Au point de vue génital : réglée à 12 ans ; règles régulières et normales. Pas de grossesse. La malade signale une augmentation de l'asthme dans les jours qui précèdent les règles.

La malade qui habitait le Havre arrive à Bordeaux en 1940.

Début de l'asthme en 1943 à la suite, dit-elle, d'un traitement suivi pour un ulcère variqueux. On note alors une balance entre l'asthme et un eczéma intéressant tout le corps, mais principalement le visage. Les crises sont surtout importantes la nuit vers quatre heures du matin où elles se terminent par l'expulsion de quelques crachats blancs. Le matin, au réveil, sensation d'oppression pénible qui va en augmentant au cours de la journée.

La malade est vue pour la première fois en octobre 1948. On pense alors à un asthme allergique avec une grosse épine nasale et on demande la polypotomie. On axe alors le traitement sur la désensibilysine, le Viophan et le Phénergan, essayant de supprimer le Dilatrane dont la malade abuse.

La malade revue le 11 février 1949, nous signale alors qu'elle a eu deux

crises particulièrement violentes, une après une erreur de régime (crêpes, beignets) ; l'autre débutant le jour précédant les règles et se continuant pendant celles-ci.

On retient alors plus particulièrement l'épine hépato-endocrinienne et on institue un traitement axé sur un régime hépatique sévère et un traitement hormonal ainsi conçu :

— 10 mgr d'acétate de testostérone les 10e, 15e, 20e et 25e jours du cycle ;

— 10 mgr de progestérone le 27e jour.

On continue en outre la désensibilisation par l'histamine.

Le 20 juin 1949, nous revoyons la malade. L'état général est bon, elle n'a plus présenté de crises, seule persiste une oppression qui réapparaît de temps en temps. On continue le traitement endocrinien sur la base d'une injection de 40 mgr d'acétate de testostérone les 12e et 14e jours, suivie d'une de 10 mgr de progestérone le 20e jour.

Nous revoyons la malade le 23 mars 1950, car après une période de sept mois sans asthme vrai, elle a présenté une crise très violente au moment du flux menstruel.

On décide alors de reprendre un traitement endocrinien avec une injection de :

— 15 mgr de propionate de testostérone les 16e, 18e, 20e et 24e jours du cycle, *associés* à

— 10 mgr de progestérone (Testoviron-Progestérone simple).

Le 4 juillet 1950, la malade est vue par un phtisiologue qui ne relève que des signes légers d'emphysème pulmonaire.

La malade est revue à plusieurs reprises depuis ; son asthme peut être considéré comme parfaitement équilibré, moyennant chaque mois une injection les 14e et 18e jours du cycle de :

— 25 mgr de Propionate de Testostérone *associés* à :

— 10 mgr de Progestérone (Testoviron-Progestérone Fort).

Malade revue le 5 avril 1951. N'a plus eu de crise d'asthme ; la dyspnée est exceptionnelle ; le traitement hormonal est momentanément suspendu.

Malade revue le 8 mai 1951. Après arrêt du traitement, reprise de signes d'hyperfolliculinie dans la semaine précédant le flux menstruel et les deux jours avant les règles, apparition de la dyspnée. On décide en conséquence de poursuivre l'hormonothérapie.

Observation N° 17 (Dr Mallet)

Mme R... Carmen, 27 ans, ménagère à Carcans.

Dans les antécédents héréditaires, on retrouve un oncle paternel décédé au cours d'une crise d'asthme.

Dans les antécédents personnels, on trouve des troubles psychiques en 1937 (son père ayant été fusillé) et étant elle-même obligée de passer la frontière espagnole en fraude en plein hiver. Arrivée en France avec une bronchite.

Du point de vue génital, malade réglée à 14 ans ; règles irrégulières, douloureuses, peu abondantes. Actuellement, les règles sont très abondantes à cause de la présence d'un fibrome peu volumineux.

La première crise d'asthme remonte à juillet 1944 après une bronchite. Depuis l'asthme évolue par poussées successives, chaque période menstruelle entraînant avec elle une crise d'asthme, avec parfois au cours du cycle, de la dyspnée.

Parmi les sensibilités, on trouve une sensibilisation nette au climat marin et à certaines odeurs.

Vue par un phtisiologue en 1948 qui trouve l'image pulmonaire normale.

Nous voyons la malade pour la première fois le 7 octobre 1949 ; elle a eu plusieurs traitements et notamment : Auto-hémothérapie, Théophylline en aérosols (1 par semaine), et des aérosols d'Aleudrine à l'hôpital sans aucun résultat, si ce n'est une angoisse cardiaque importante.

A l'examen, nous notons des signes de bronchite diffuse, sans gros signes d'asthme. Par contre, on trouve deux gros cornets et des sinus frontaux douloureux. Le foie est sensiblement normal, mais on note une grosse aérocolie.

La malade nous signale alors que son asthme est rythmé par son cycle menstruel et que les crises sont beaucoup plus violentes au moment des règles. En conséquence, nous prescrivons le traitement suivant :

— Désensibilisation par hyposulfite.

— Traitement de l'épine hépatique par le Sodothiol.

— Traitement de l'épine nasale par applications de Bonnain

et surtout un traitement endocrinien ainsi conçu :

— une injection de propionate de testostérone (25 mgr) les 16e, 18e et 21e jours du cycle,

— une injection de 10 mgr de progestérone les trois derniers jours.

Nous revoyons la malade le 5 décembre 1949 ; elle est très améliorée ; elle n'a eu que deux petites crises se situant d'ailleurs, cette fois, dans les jours ayant précédé les règles. La gêne respiratoire étant importante au niveau du nez, on conseille l'ablation des cornets.

En juin 1950, la malade est hospitalisée pour une tendance syncopale qui inquiète son médecin traitant. L'asthme étant pratiquement inexistant, on interrompt le traitement endocrinien, mais en août, reprise de l'asthme avec pour point de départ apparent, une infection nasale, l'ablation des cornets n'ayant pas été faite.

Nous faisons reprendre à la malade le traitement endocrinien sur la base suivante :

— Testoviron-Progestérone Fort les 18e, 21e, 24e et 27e jours du cycle.

Nous revoyons la malade le 24 avril 1951. Depuis septembre 1950 l'asthme avait presque complètement disparu et en particulier, la malade n'avait plus eu de crises. En février 1951, la malade présente une hémorragie due à un fibrome pour lequel, deux jours après l'hémorragie, on fait une hystérectomie. Le chirurgien fait systématiquement, et sans nous prévenir, malgré les désirs de la malade, une injection de 5 mgr de benzoate d'œstradiol qui entraîne une reprise de la dyspnée ; une seconde injection est faite et apparition immédiate d'une sévère crise d'asthme. La dyspnée persiste ; les crises redeviennent fréquentes et la malade revient nous voir. On conseille alors la reprise du traitement endocrinien par Testoviron-Progestérone Fort les 18e, 21e, 24e et 27e jours du cycle, auquel on essaie d'ajouter de la progestérone seule (10 mgr). La 1re injection de progestérone isolée entraînant une reprise de la dyspnée on s'en tient au Testoviron-Progestérone.

La malade est revue le 28 juin 1951. Elle n'a plus eu de crise et n'a plus de dyspnée.

Observation N° 18 (Dr Mallet)

Mme D... Jeanne, 50 ans, femme de ménage.

Dans les antécédents héréditaires, on note la présence du côté maternel de plusieurs asthmatiques dont un oncle décédé au cours d'une crise d'asthme ; huit frères et sœurs dont une décédée de phtisie galopante.

Dans les antécédents personnels, on ne relève rien en dehors de l'asthme.

Du point de vue génital : réglée à 14 ans ; règles non douloureuses, très régulières, mais très peu abondantes. En outre, dès le 10e jour du cycle, on note l'apparition de douleurs dans les reins, le bas-ventre, au niveau du cou ; les seins sont tendus et sensibles. Ces signes vont en s'augmentant et s'accompagnent de dyspnée avec de violentes crises d'asthme, en général à prédominance nocturne. Parfois expectoration rosée et même rouge dans les derniers jours avant les règles.

L'absence de B. K. est confirmée à plusieurs reprises par le laboratoire.

Une grossesse à l'âge de 25 ans sans crise d'asthme, celui-ci faisant sa réapparition un an environ après l'accouchement.

La malade fait remonter le début de son asthme à l'âge de six ans ; elle se rappelle qu'il lui était impossible de faire le moindre effort sans être très essoufflée, en outre, elle s'étouffait la nuit et sa respiration était continuellement sifflante.

Cet état dura jusqu'à l'apparition des règles. Avec le premier flux menstruel la dyspnée d'effort, l'essoufflement permanent disparurent, mais il y eut alors apparition d'une toux nocturne très fréquente et très importante.

A 26 ans, alors qu'elle se trouve à la campagne pour la fenaison, elle présente subitement une crise d'une très grande violence, crise durant deux jours. Disparition rapide de l'asthme qui ne reparaît qu'au cours de l'hiver suivant. Depuis lors, les crises vont en augmentant de fréquence et d'intensité jusqu'en 1936 où s'installe un véritable état de mal. Jusqu'alors, la malade se soigne toute seule sans parvenir à calmer la crise et passe presque toutes ses nuits sur une chaise ; elle continue tout de même son travail.

En 1936, état de mal ; elle perd 16 kilos en 15 jours. Les crises sont véritablement dramatiques ; son médecin traitant doit utiliser à plusieurs reprises la saignée et des quantités très importantes de sympathicomimétiques et même de morphine. Tous les traitements connus sont essayés en vain : désensibilisation par hyposulfite, auto-hémothérapie, réflexothérapie, novocaïne intra-veineuse.

En 1939, pensant à une insuffisance ovarienne, on fait un premier traitement hormonal axé sur le Benzogynestyl et Lutogyl qui entraîne une légère amélioration passagère. De 1940 à 1941, état de mal permanent avec une crise chaque nuit. La quantité de piqûres de toutes sortes faites pour essayer de stopper les crises est immense (plus de trois cents piqûres par mois) ; on fait alors de la radiothérapie sur la région médiastinale. L'état de mal disparaît, plus de dyspnée, guérison apparente. Mais en 1943 (deux ans après), reprise progressive de l'essoufflement, puis réapparition des crises. En janvier 1944 reprise de la radiothérapie (six séances), mais celles-ci déclenchent

un nouvel état de mal. Depuis, et jusqu'en 1949 la malade passe une moyenne de dix mois par an dans son lit en état de mal, et ce, malgré de multiples traitements de fond.

On essaie à nouveau la désensibilisation générale par :

— Hyposulfite de soude suivi d'auto-hémothérapie,
— Polypeptones iodés, Spasmoryl, sulfate d'atropine intraveineux.
— Antihistaminiques de synthèse.
— Sels d'or associés à tuberculinothérapie.
— Hétéro-histamino-thérapie.
— Auto-lipoïdo-vaccination, infiltrations des ganglions étoilés.

En janvier 1948, on fait à la malade deux électrochocs qui ne donnent pas le moindre résultat.

Mais 1948, hospitalisation, aérosolthérapie avec Aleudrine. Echec, la malade ressort en état de mal.

En 1948-1949, on reprend de façon beaucoup plus suivie l'hormonothérapie, et on consigne alors les résultats suivants :

— Fin 1948, traitement par folliculine... augmentation des crises.

— Mars 1949, début de l'hormonothérapie mâle avec acétate de testostérone, 10 injections de 10 mgr au cours du cycle : disparition des crises d'asthme, persistance d'une dyspnée nette mais pas de règles.

— Avril, nous agissons exactement comme si la malade avait été réglée à la date où elle aurait dû l'être et nous faisons à partir de ce qui aurait été le 15e jour, une injection, chaque jour, de 10 mgr de progestérone. Deux jours avant la date présumée des règles, violente crise d'asthme ; apparition des règles à la date prévue ; elles durent trois jours et sont peu abondantes.

— Mai, on recommence un traitement par l'acétate de testostérone et on fait cette fois au cours du cycle cinq injections de 40 mgr ; pas de crise d'asthme avant les règles qui arrivent normalement, mais immédiatement après les règles, une crise d'asthme.

— Juin, nouvel essai de la progestérone. Aucun résultat. Les règles arrivent normalement, mais, le lendemain de leur arrêt reprise de l'état de mal.

— Juillet, reprise du traitement avec l'acétate de testostérone, trois injections de 40 mgr, arrêt de l'asthme, mais disparition des règles.

— Août, on essaie le propionate de testostérone et on lui associe des œstrogènes de synthèse. Les règles ont 18 jours de retard. Etat de mal nous obligeant à faire un abcès de fixation.

— Septembre, on continue le propionate de testostérone seul, sur la base de deux injections de 25 mgr, après le 15e jour du cycle. Pas de crise avant les règles ; très bon état général.

— Octobre, même traitement ; gros signes d'hyperfolliculinie notés le 17 octobre 1949. Un peu de dyspnée le 19. Règles le 20 précédées d'une crise d'intensité moyenne ; les règles sont très abondantes.

— Novembre, on continue le propionate de testostérone, 25 mgr les 15e et 21e jours du cycle, bien qu'au septième jour il y ait eu une crise accompagnée de tous les signes d'hyperfolliculinie habituels ; crise évoluant avec un foyer bronchique droit et maintenant la malade au lit. Les 15e et 21e jours, testostérone entraînant une grosse amélioration de l'asthme.

De cette année d'essais et de tâtonnements, nous pouvons retenir ceci :

— La folliculine augmente l'intensité des crises et cela, quelles que soient les techniques employées.

— L'acétate de testostérone a apporté une amélioration nette mais est suivi d'arrêt des règles ou de retard dans le cycle.

— Le propionate qui présente les mêmes inconvénients a une action qui semble plus importante. Malgré les signes d'hyperfolliculinie précoce il semble que de meilleurs résultats soient obtenus lorsqu'on apporte l'hormone mâle dans la deuxième partie du cycle.

— La progestérone n'a eu d'action ni sur les crises, ni sur les règles.

En résumé, il semble que nous devions agir en essayant d'équilibrer cette malade en lui apportant des quantités de Propionate de Testostérone suffisantes pour combattre cette hyperfolliculinie cliniquement si nette, sans toutefois tomber dans un excès d'androgènes.

Etant alors tout spécialement axés sur cette hyperfolliculinie, c'est sur elle que nous allons principalement agir.

On décide alors d'associer la progestérone et le propionate de testostérone en s'inspirant du schéma suivant :

— Testostérone entre le 15e et le 21e jours du cycle.

— Progestérone au cours des trois ou quatre jours qui précèdent les règles.

Depuis le début de 1950, la malade est donc soumise à ce traitement presque exclusif, et depuis cette époque en note une amélioration considérable. Les crises nocturnes ont pratiquement disparu ou sont d'une intensité telle qu'elles ne nécessitent plus l'appel du médecin. Au cours de l'année 1950, elle n'a été immobilisée que deux mois et notamment par une congestion pulmonaire bilatérale cédant à la pénicilline et ne déclenchant pas de crise véritable. Tous les mois depuis août 1950, nous faisons à la malade un traitement d'hormonothérapie conjugué avec :

— Testoviron-Progestérone Fort, que nous commençons très tôt dans le cycle, étant donnée l'importance des signes d'hyperfolliculinie du 10e jour.

Cette association donne des résultats plus nets, la malade ne présente plus de dyspnée que dans les quatre ou cinq jours qui précèdent les règles ; le reste du temps, elle peut mener une vie subnormale faisant en particulier son ménage, lavant et cirant elle-même ses parquets.

En mars 1951, nous essayons de supprimer les injections de Testoviron-Progestérone et de traiter l'asthme apparu par de la Cortisone en utilisant des doses quotitiennes de 100 mgr. L'évolution de l'asthme n'est nullement influencée par le traitement ; nous notons simplement une diminution de l'éosinophilie sanguine.

La malade nous demande de reprendre l'hormonothérapie qui, seule, lui a apporté une amélioration importante.

Notons que cette malade vit actuellement avec, comme thérapeutique de fond l'hormonothérapie (Testoviron-Progestérone) et comme adjuvant des aérosols de Théophylline.

Un autre fait nous semble intéressant à signaler, c'est qu'en période de crise l'abcès de fixation nous a toujours donné d'excellents résultats et nous a permis de ne pas user des sympathicomimétiques de façon exagérée. Dix ont été faits à ce jour.

* * *

De la lecture des observations, qui précèdent, nous pouvons retenir tout de suite que le traitement endocrinien institué l'a été soit à cause de la recrudescence de l'état de mal ou de l'apparition des crises dans les trois ou quatre jours précédant les règles, soit à cause de la présence chez nos asthmatiques d'un ou plusieurs troubles que nous avons décrits au début de ce chapitre.

Chez la plupart de nos malades, nous ne nous sommes pas contenté de ce traitement hormonal, car nous avons trouvé chez elles, outre un déséquilibre endocrinien, une cause déclenchante différente. C'est le cas notamment de la malade de l'observation n° 2 chez laquelle aucun traitement antérieur n'avait entraîné la moindre amélioration alors que le traitement endocrinien supprime les crises pré-menstruelles qui sont chez elle les plus importantes, laissant par contre subsister la dyspnée nocturne que la malade préfère, momentanément tout au moins, à une intervention chirurgicale qui serait à notre avis susceptible d'amener la guérison.

Cas semblable, bien que chronologiquement inverse, pour la malade de l'observation n° 10, chez laquelle nous n'avions retenu au départ que les éléments tuberculose et épine nasale, dont le traitement chirurgical, surtout, avait entraîné une amélioration importante et dont la guérison ne fut obtenue que lorsque fut institué un traitement endocrinien essayant de rétablir un cycle menstruel normal.

La remarque que chez certaines on retrouve des sensibilités particulières soit à des aliments, soit à des médicaments, soit à des odeurs, nous a également fait associer des traitements désensibilisants tels que polypeptones iodés, hyposulfite de Na et de Mg, acide ascorbique, auto-hémothérapie ou hétéro-hémothérapie.

C'est le cas notamment de la malade de l'observation n° 3, chez laquelle les traitements désensibilisants n'avaient entraîné qu'une amélioration très passagère.

Dans le cas de la malade de l'observation n° 13, nous retenons surtout l'élément allergique, car elle nous signale que ses règles sont subnormales et qu'elle n'a eu pratiquement pas le temps de remarquer une influence du cycle menstruel sur les crises. Par contre, le facteur allergique déclenchant est, lui, particulièrement net.

La désensibilisation générale instituée alors avec l'hyposulfite de Mg auquel nous restons toujours fidèle nous donne de bons résultats, mais momentanés et incomplets. Ce n'est qu'après le traitement endocrinien que disparaissent, non seulement les crises (comme après le

premier traitement), mais aussi la dyspnée. Le recul n'est pas suffisant dans ce cas pour que nous puissions parler de guérison, mais l'amélioration est en quelques mois déjà très importante.

A cette observation n° 13, nous pouvons presque superposer l'observation n° 14 avec toutefois dans ce cas-là un échec du traitement général seul et momentanément une guérison apparente complète de l'asthme.

Une autre association fréquente, est celle entre un trouble endocrinien et une atteinte tuberculeuse plus ou moins torpide comme c'est le cas par exemple pour la malade de l'observation n° 11 chez laquelle on note la présence de B. K. dans les crachats. Il est intéressant de noter que chez cette malade le traitement classique de l'asthme tuberculinique qui suffit en général pour améliorer considérablement de tels sujets, n'entraîna qu'une légère diminution des crises et que ce ne fut que lorsqu'on institua un traitement axé directement sur le rétablissement de l'équilibre hormonal que l'on obtint le résultat favorable que l'on observe encore à ce jour.

Il est enfin une autre association qui, elle, est presque constante : c'est celle de l'asthme et d'une atteinte hépatique ; c'est pourquoi, nous ajoutons dans presque tous les cas, au traitement imposé par la catégorie de l'asthme en face duquel nous nous trouvons, un traitement ayant pour but de rétablir au mieux le fonctionnement du foie. Nous savons en effet l'importance de plus en plus grande qui est attribuée à ce qui a été appelé le syndrome hépato-ovarien, dont les signes généraux sont ceux que nous avons cités plus haut, et dont l'asthme, qui lui nous intéresse tout spécialement, n'est en définitive qu'un des symptômes. Symptôme rare mais pénible et parfois dangereux qui relègue alors au second plan ces deux signes cliniques constants du syndrome hépato-ovarien que sont la poussée congestive hépatique et la dysménorrhée souvent accompagnée de stérilité (Huet et Godleswki).

Dans les traitements que nous avons institués (voir chapitre « Traitement »), nous nous sommes toujours attaché à combattre ce que certains auteurs ont appelé « l'inondation folliculinique » (Huet), en essayant d'en supprimer la cause, mais nous avons dû ajouter aux anti-folliculiniques des médicaments dont le rôle était purement symptomatique et que nous n'avons pas cités.

L'unité de ces observations est due au fait qu'il y avait toujours recrudescence de l'asthme dans les jours précédant les règles et possibilité de découvrir des signes de dysharmonie endocrinienne dans le cycle.

Par contre, les débuts sont divers, dans l'enfance pour les malades 1,

2, 15, 18 ; au moment de l'apparition des premières règles pour les malades 5, 10, 11 ; sans causes apparentes pour les malades 3, 6, 7, 12,14 ; au moment d'une affection pulmonaire aiguë pour les malades 8, 16 ; à la suite d'un accouchement pour la malade 9.

Au point de vue terrain, nous retrouvons fréquemment des antécécents héréditaires nets : dans les observations 2, 3, 5, 7, 9, 18 par exemple, on retrouve un grand-père asthmatique ; assez souvent nous retrouvons des antécédents héréditaires, soit collatéraux, tuberculeux (obs. 3, 5, 10, 11, 18). Mais si nous étudions le fonctionnement génital, de ces diverses malades, nous voyons tout de suite que le trait dominant est une modification de la quantité du flux menstruel.

Dans quel sens se fait cette modification ?

Chez nos malades des observations nos 2, 3, 7, 8, 9, 11, nous avons noté une oligoménorrhée assez importante et un cycle très irrégulier. L'observation 3 est intéressante car on note une évolution parallèle de l'asthme et de l'oligoménorrhée et que le traitement de cette dernière apparaît comme le seul traitement ayant entraîné une amélioration de l'état asthmatique. Autre observation assez caractéristique est celle de la malade no 9, chez laquelle l'asthme est apparu après une grossesse et qui là encore, évoluait parallèlement à une dysménorrhée et à un état de stérilité qui entraîne la malade à consulter un spécialiste. Cette stérilité est tout d'abord attribuée à une rétroversion utérine et traitée par massages gynécologiques, mais peu à peu l'évolution vers l'état hyperfolliculinique et hépato-ovarien actuel et caractérisé par cet état gracile et juvénile que nous avons retenu, nous fit penser à une stérilité par hyperfolliculinie et hypolutéinie, et traiter la malade dans ce sens.

Pensant que l'asthme est lui aussi dû à ce déséquilibre endocrinien, nous le traitons et l'attaquons par l'hormone virilisante. C'est à partir du début du traitement hormonal que nous notons l'amélioration considérable qui se maintient à ce jour. Par contre, la stérilité persiste, car nous n'avons pas apporté à l'organisme l'hormone du corps jaune, qui aurait peut-être été susceptible de faire apparaître l'endomètre.

Ce n'est également que lorsque l'hormonothérapie fut ajoutée au traitement que l'on obtient une amélioration importante des malades des observations nos 13 et 14.

L'observation no 11 nous semble également intéressante, car ce n'est pas pour son asthme que la malade a été vue pour la première fois, mais pour son obésité. Or, à cette époque-là (1943), le traitement avait été axé sur opo-dinitra et sur la folliculine, qui semblait en réalité peu recommandable du fait de sa qualité hydropigène. Cette folliculine n'avait d'ailleurs entraîné aucune aggravation de l'asthme, mais

n'avait provoqué aucune amélioration. La malade étant alors suivie régulièrement, une importance est attachée à ses troubles menstruels ; on remplace la folliculine par la lutéine, qu'un examen plus approfondi des endocrines révèle préférable et l'amélioration commence dès les premières injections ; mais les doses que nous donnons sont minimes et l'asthme ne disparaît pas complètement. Il apparaît alors lié à l'évolution parallèle d'une hyperfolliculinie décelable cliniquement et de troubles hépato-ovariens particulièrement nets.

Pour combattre plus énergiquement l'hyperfolliculinie, nous instituons alors un traitement à l'hormone mâle que nous administrons dans les derniers jours du cycle, au moment où le taux de folliculine est maximum dans l'organisme. L'asthme cède alors à ce traitement et les signes d'hyperfolliculinie disparaissent en majeure partie. Le traitement est continué malgré l'absence de crises d'asthme, car la malade a constaté que son arrêt entraînait la réapparition des signes généraux dus à l'hyperfolliculinie.

Nous répétons que ce traitement poursuivi à notre insu par la malade depuis trois ans, n'a procuré aucun trouble de virilisme, ce qui prouve bien que nous disposons d'une marge de sécurité importante dans l'usage des androgènes, car nous pensons que l'asthme lui-même ne nécessitait pas une telle prolongation du traitement. Pour essayer d'effacer les derniers signes d'hyperfolliculinie, la malade sous notre surveillance, recommence depuis octobre 1950 à faire de petites doses de Testoviron-Progestérone, qui sont bien tolérées et qui suffisent à l'équilibrer au point de vue menstruel.

Nous n'avons, au cours de cette discussion, que très rarement évoqué l'observation n° 16, et cela, parce que, à notre avis, elle est de beaucoup la plus importante. En effet, nous pensons pouvoir affirmer que M^me^ D... a eu, en dehors des ultra-sons, la presque totalité des traitements décrits actuellement. C'est en outre sur elle, mieux que sur aucune autre de nos malades, que nous avons pu enregistrer les critères des divers traitements.

Tous ont à l'heure actuelle échoué. Seule la radiothérapie apporte deux ans de guérison apparente, mais l'hormonothérapie conjuguée suivant les schémas que nous avons rapportés pour les autres malades, nous a seule donné une amélioration importante depuis 1946.

Le dosage des dix-sept cétostéroïdes nous montre en effet qu'il y a chez elle, une diminution très nette des androgènes (4,5 mgr. par litre au lieu de 9), et cela le 25 octobre 1950, après un an de traitement par hormone mâle et Progestérone. Le 15 mars 1951 nous instituons un traitement par la cortisone, dont le seul résultat est d'entraîner

une diminution de l'éosinophilie sanguine de 8 à 4 %, sans modification de la dyspnée qui persiste dans la période pré-menstruelle, les crises vraies étant, depuis l'hormonothérapie, pratiquement exceptionnelles.

Pour la malade de l'observation n° 17, nous avions tout de suite retenu le rôle déclenchant des règles et pensé à une hyperfolliculinie, bien qu'au cours du cycle nous n'en retrouvions pas les signes habituels. Cette hyperfolliculinie nous fut confirmée par la suite, du fait, tout d'abord de l'action favorable de la testostérone et de la progestérone, et enfin par l'action funeste des deux injections d'œstrogènes.

ASTHME ET GROSSESSE

Rien n'est, pensons-nous, moins discuté que l'influence de la grossesse sur l'état des asthmatiques, mais d'autre part, rien n'est plus variable que le rôle joué par la gestation chez deux malades différente et souvent chez une même asthmatique.

Le déséquilibre endocrinien créé par la disparition du flux menstruel et l'adaptation de l'organisme en vue de la nidation d'abord, du développement de l'œuf ensuite, est en effet particulièrement favorable à l'apparition ou à la modification de l'asthme. Le nouveau cycle de production des hormones génitales (voir rappel de physiologie), entraîne également avec lui un nouveau cycle de manifestations asthmatiques et cela principalement chez les malades dont les crises étaient réglées par les différentes étapes du cycle menstruel. C'est ce qui explique, à notre avis, la diversité des observations que nous rapportons ici.

Il est en outre un autre point sur lequel il nous paraît utile d'attirer l'attention. C'est sur le rôle que le foie de la femme enceinte joue dans le métabolisme des œstrogènes naturels.

En effet, plusieurs questions se posent. On sait, principalement depuis les travaux de Zondek (1935), que la destruction de la folliculine se fait dans le foie, mais au cours de la grossesse, certains auteurs (Szent-Gyorgy par exemple), se sont demandés si le foie, au contraire, n'était pas producteur d'œstrogènes ; rien n'est encore prouvé. D'autres pensaient, à tort semble-t-il, que les œstrogènes étaient simplement stockés dans la cellule hépatique. Le seul point sur lequel les auteurs semblent être d'accord c'est l'inactivation, ou la destruction plus importante des œstrogènes par un foie de femme gravide que par un foie de femme non enceinte, et cela, uniquement *in vivo*, par le fait de la présence dans l'organisme de quantités importantes de progestérone. On assiste alors à une conversion de l'œstradiol, qui est très actif, en œstrone moins active et ensuite en œstriol très peu actif.

Cette inactivation se caractérise par l'augmentation considérable au cours de la grossesse du rapport :

$$\frac{\text{Œstriol}}{\text{Œstrone}}$$

que l'on peut constater surtout au cours du dernier mois de la gestation.

Si, pour une raison quelconque, l'œstradiol ou l'œstrone ne sont pas transformés, en la substance moins active qu'est l'œstriol, nous allons voir apparaître des signes d'hyperfolliculinie ; or, nous avons vu au cours du chapitre précédent que l'hyperfolliculinie évoluait parallèlement chez nos malades avec la dyspnée et les crises d'asthme.

C'est ainsi que nous avons pensé pouvoir expliquer l'apparition d'asthme au cours d'une grossesse, ou son aggravation par celle-ci. C'est pourquoi nous avons alors apporté à ces malades de la progestérone et des excitants de la cellule hépatique. Nous n'avons pas osé, à cause de son action possible sur le fœtus, user de testostérone.

Mais, si cette théorie nous permet d'expliquer l'aggravation de l'asthme par la grossesse, elle ne nous explique pas pourquoi certaines gravidités apportent à la mère des guérisons aussi longues que la grossesse elle-même.

Or, dans les observations que nous avons retenues dans ce chapitre, nous retrouvons presque chaque fois, chez la même personne, plusieurs grossesses dont les évolutions ont été diamétralement opposées. Aussi, pensons-nous qu'il faut faire jouer un rôle important aux autres éléments endocriniens qui sont susceptibles soit de rétablir un équilibre, soit d'augmenter un déséquilibre déjà existant. Peut-être, toutefois, peut-on mettre sur le compte de l'hyperfolliculinie ces améliorations ou ces guérisons apparentes si l'on admet (rappel de physiologie, cf.) que cet excès de folliculine atteint une telle intensité qu'il provoque le blocage de l'hypophyse.

Plusieurs observations que nous avons rapportées dans le chapitre précédent auraient pu trouver leur place dans ce chapitre-ci, étant données les modifications entraînées par la grossesse (obs. n° 9, par exemple).

Observation N° 19 (Dr Mallet)

Mme H. Marguerite, 23 ans, ménagère à Saint-Médard-en-Jalles.

Nous est adressée par son médecin traitant le 8 janvier 1951.

Dans les antécédents héréditaires, nous notons que le père est un insuffisant hépatique (ancien colonial) et que la mère a été opérée « de la vésicule ». En outre, la grand-mère paternelle était asthmatique.

Dans les antécédents personnels, nous ne retenons rien de spécial ; nous relevons toutefois plusieurs équivalents à savoir : migraines depuis un an, eczéma des plis de flexion, rhume des foins.

Du point de vue génital, réglée à 14 ans, règles régulières, très abondantes

(cycle de 28 jours). Aucune action du cycle menstruel par rapport aux crises d'asthme.

L'asthme remonte à l'âge de 10 ans ; la malade présente déjà des crises importantes, qui d'ailleurs alternent avec de l'eczéma. Cet asthme disparaît avec l'apparition des premières règles ; il persiste toutefois une dyspnée permanente s'augmentant à l'effort. Cet état dure jusqu'à l'âge de 19 ans.

A ce moment elle se marie et l'asthme reparaît avec une crise très nette au troisième mois d'une grossesse. Après cette crise, disparition complète et de l'asthme et de l'eczéma ; cette amélioration persiste pendant toute la grossesse et dure pendant la période d'allaitement. Dès que celui-ci est terminé, reprise de l'asthme et de l'eczéma. Dix-huit mois après, seconde grossesse qui, elle, provoque une aggravation considérable de l'asthme. Cet état se poursuit après l'accouchement et la malade présente une crise particulièrement importante en novembre 1950.

Parmi les sensibilités spéciales remarquées par la malade, on note une sensibilité nette à la fumée et une très importante aux différentes poussières ; en outre, la malade a constaté que le simple contact avec certains animaux (vaches, moutons en particulier) lui provoque une crise d'eczéma, mais jamais une crise d'asthme.

L'examen du nez montre une épine irritative ; on fait faire, avant tout traitement général, une série de dix applications de liquide de Bonnain. Ces applications entraînent une très légère amélioration de l'asthme matinal.

On institue alors un traitement de désensibilisation générale, par injections intraveineuses d'hyposulfite de Mg et de Sodothiol associés, suivies d'auto-hémothérapie et on conseille une série d'aérosols à base de Théophylline.

La malade est revue le 23 mars 1951 ; on note une nette amélioration, mais pas de guérison. Radiographie négative.

Malgré l'absence de troubles des règles et bien que celles-ci n'aient en apparence aucune influence sur l'asthme, on pense, étant donné le mode d'apparition des crises, à la possibilité d'une épine endocrinienne et on institue le traitement par :

— « Testoviron-Progestérone Fort », une injection intra-musculaire les 16e, 18e et 20e jours du cycle.

On continue évidemment un traitement de désensibilisation générale.

Un fait nous semble intéressant à noter, c'est que la première grossesse qui s'est accompagnée d'amélioration de l'état général se termina par la naissance d'un garçon, alors que la seconde accompagnée d'aggravation se termina par la naissance d'une fille. L'hypothèse du sexe du fœtus ayant une influence sur l'asthme, trouve ici une confirmation que nous n'avons pas toujours retrouvée.

La malade doit revenir après avoir pratiqué trois fois le traitement hormonal, c'est-à-dire vers la fin juin 1951.

Observation N° 20 (Dr Mallet)

Mme P... Juliette, 29 ans, ménagère à Bordeaux.

Dans les antécédents héréditaires ou collatéraux, nous ne retrouvons ni asthmatiques, ni personnes ayant présenté d'affections voisines.

Antécédents personnels : rhumes fréquents dans l'enfance, avec gêne respiratoire d'origine nasale.

L'asthme a débuté il y a environ deux ans. En effet, la malade qui n'avait jamais eu d'asthme présente une crise très violente au quatrième mois de sa grossesse (novembre 1947). Cette crise est alors stoppée par une séance d'aérosols et un traitement par lutéine est ordonné ; l'asthme disparaît jusqu'à la fin de la grossesse, mais depuis, la malade présente des périodes de dyspnée survenant principalement à l'occasion de rhumes ou d'épisodes infectieux.

Du point de vue génital : la malade a été réglée à l'âge de 15 ans ; ses règles sont normales et régulières ; elle n'a pas remarqué de relations entre l'asthme et le cycle menstruel.

Nous ne retrouvons, chez elle, aucun signe d'hyperfolliculinie.

La radiographie pulmonaire montre une surcharge du hile droit et la présence d'un petit nodule crétacé sous-claviculaire gauche.

La réaction de Vernes est à 25 ; la sédimentation à 12-31 ; il n'y a pas de B. K. dans les crachats.

Du point de vue rhino-pharyngé, on note une ethmoïdite chronique avec dégénérescence polypoïde du cornet moyen.

A l'examen du 15 novembre 1949, on trouve des signes de bronchite diffuse droite et la malade présente un fond de dyspnée continue.

Le 7 décembre 1949, un évidement ethmoïdal est pratiqué ; il semble avoir une heureuse influence sur l'état général.

Le 16 janvier 1950, la malade n'a pas présenté de nouvelles crises d'asthme, mais une gêne respiratoire persiste malgré un traitement de désensibilisation par l'hyposulfite de Mg, le Paraminan et vaccin mixte (C. C. D.). La tuberculinothérapie n'étant pas mise en jeu par suite d'une violente réaction à un test pratiqué en vue de ce traitement.

Le 12 juin 1950, très grosse amélioration pulmonaire ; foie à traiter.

La malade quitte Bordeaux pour Paris et est perdue de vue.

Observation N° 21 (Dr Mallet)

Mme B... Octavie, 43 ans, commerçante à Bordeaux.

Nous est adressée par son médecin traitant le 7 septembre 1950.

Dans les antécédents héréditaires on retrouve un grand-père asthmatique ; la malade a en outre un petit-fils ayant présenté plusieurs crises d'eczéma.

Dans les antécédents personnels, nous relevons de nombreuses équivalences de l'asthme et principalement un rhume des foins typique empêchant la malade de séjourner à la campagne surtout au printemps et en été. Les migraines sont fréquentes.

Du point de vue génital : les règles sont apparues à l'âge de 10 ans ; elles étaient régulières et leur importance variable suivant les cycles : un mois très abondantes, le mois suivant beaucoup moins, ce second mois étant marqué par une nette augmentation de l'asthme. Depuis quelques mois, diminution des règles, la malade amorçant sa ménopause.

L'asthme remonte à l'âge de 18 ans à la suite d'une bronchite alors qu'elle était enceinte de deux mois. Les crises sont quotidiennes et ne sont

pas modifiées par l'accouchement. Cet état persiste pendant un an environ, puis les crises s'espacent (quatre à cinq par an). En 1932, cinq ans après, nouvelle grossesse marquée par une recrudescence de l'asthme. Nouvelle période relativement calme (une crise par mois), durant jusqu'en 1944. A cette époque, gros choc nerveux au cours d'un bombardement, réapparition des crises qui pendant deux ans maintiennent la malade dans un fauteuil et au cours desquelles on fait une série de morphine et d'Evatmine.

En 1947, la malade part en Vendée et depuis présente une nette amélioration (trois ou quatre crises par an) jusqu'en 1950, où au mois d'août s'installe un véritable état de mal débutant en pleine nuit, cinq jours avant la date présumée des règles qui d'ailleurs disparaissent presque complètement n'apportant donc pas l'amélioration habituelle.

A l'interrogatoire, la malade nous signale en effet, que pendant les périodes de crises, elle avait noté une très nette aggravation de son état pendant les huit jours qui précédaient les règles ; l'arrivée du flux menstruel amenait une amélioration immédiate qui persistait en général pendant les cinq à six jours qui suivaient les règles. A cette augmentation de l'asthme coïncidait une tension des seins qui devenaient durs et douloureux et des douleurs dans les régions annexielles.

Les divers examens pratiqués nous confirment dans notre opinion, que nous sommes en présence d'un asthme endocrinien par hyperfolliculinie évoluant chez une scléreuse pulmonaire (radiographie).

En conséquence, le traitement habituel est institué :

— Désensibilisation par injections intraveineuses d'hyposulfite de Mg et de Sodothiol associés et suivies d'auto-hémothérapie.

— Aérosols de Théophylline.

— Traitement endocrinien par quatre injections les 16e, 18e, 21e et 25e jours de 15 mgr de propionate de testostérone, *associés* à 10 mgr de progestérone (Testoviron-Progestérone simple).

Cette hormonothérapie conjuguée étant faite avec l'appoint du sang pris au cours d'une auto-hémo.

La malade est renvoyée à son médecin avec le schéma thérapeutique ci-dessus.

La malade a quitté Bordeaux, mais elle était très nettement améliorée lorsque son médecin traitant l'a vue pour la dernière fois.

Observation N° 22 (Dr Mallet)

Mme C... Rose, 33 ans, Bordeaux.

Malade dans le passé de laquelle nous ne relevons qu'une hystéropexie pratiquée pour des hémorragies inter-menstruelles importantes.

En 1947, arrêt brutal des règles (dont la cause nous est inconnue) qui est immédiatement suivi d'une importante crise d'urticaire ; puis retour des règles.

En 1949, à la suite d'une grossesse, installation d'une trachéite suivie de quintes de toux et apparition d'une dyspnée survenant au moindre effort à n'importe quel moment de la journée ou de la nuit. Puis atteinte de l'arbre pulmonaire et asthme.

Donc, asthme apparu immédiatement après l'accouchement (un garçon) chez une femme sans passé pulmonaire ou arthritique. Cet asthme évolue parallèlement avec une adiposité spongieuse de type hyperfolliculinique. La malade nous signale d'ailleurs que la dyspnée est beaucoup plus intense, véritable état de mal, dans les jours qui précèdent les règles et pendant celles-ci, qui sont en outre très peu abondantes. De même on note alors des troubles neuro-végétatifs importants et une augmentation des troubles hépatiques.

La radiographie pulmonaire est normale ainsi que la vitesse de sédimentation ; par contre, l'éosinophilie sanguine est à 10 %.

L'examen de la malade ne nous apprend rien de plus, il nous montre seulement un foie légèrement sensible et insuffisant. L'éclat particulier des yeux peut évoquer une légère hyperthyroïdie, sans que l'on puisse parler de Basedow.

En conséquence, nous instituons un traitement axé sur Testoviron-Progestérone les 16e, 18e, 23e et 25 jours du cycle et Sodothiol.

La malade revue le mois suivant (août 1950) est nettement améliorée et nous poursuivons les injections de Testoviron-Progestérone les 12e, 14e et 16e jours du cycle. La malade est revue chaque mois ; son état est de plus en plus satisfaisant et, en novembre 1950, les crises ont totalement disparu ; il n'y a plus de dyspnée d'effort et la malade peut monter des escaliers en courant.

La malade est revue à plusieurs reprises, la dernière fois en février 1951. Guérison absolue, arrêt du traitement.

Observation N° 23 (Dr Mallet)

Mme R... Marie-Louise, 30 ans, Mont-de-Marsan.

A présenté dès sa naissance une dyspnée avec sibilances ; cet état a persisté jusqu'à l'âge de 7 ans où tout rentre dans l'ordre. Mais à l'âge de 15 ans, apparition des premières règles et réapparition de l'asthme qui est plus marqué dans les huit jours qui précèdent le flux menstruel. Comme équivalents nous retrouvons de fréquentes crises d'urticaire et un important eczéma des mains.

A 26 ans, première grossesse et arrêt de l'asthme ; pas de crise durant toute la gestation, l'accouchement ne déclenche aucune dyspnée, l'amélioration persiste après l'accouchement mais reprise de l'asthme dans les jours qui précèdent l'apparition des premières règles.

Asthme semblable à celui qui avait précédé la grossesse et qui dure jusqu'à l'âge de 29 ans où il y a une nouvelle grossesse. Celle-ci entraîne un arrêt complet de l'asthme, arrêt qui persiste après l'accouchement malgré un épisode infectieux (abcès du sein). Reprise de l'asthme avec le retour de couches.

Il est intéressant à noter que le premier enfant est une fille bien portante et que le second est un garçon qui présente de l'eczéma.

Actuellement, la malade présente des crises quotidiennes survenant la nuit, plus importantes dans les huit jours qui précèdent les règles et pour lesquelles la malade utilise des piqûres d'Evatmine.

Parmi les traitements antérieurs, nous relevons :

— deux cures au Mont Dore ; des séries d'Emgé Lumière ; un traitement à Luchon par aérosols ; un traitement « mystérieux » à Fontaine-Vendée, sans résultats.

A l'examen radiographique, un léger aspect fibreux hilaire bilatéral. L'examen des crachats montre 11 % d'éosinophiles ; pas de B. K., pas d'hématies.

Du point de vue rhinopharyngé, on note une hypertrophie du cornet moyen droit avec dégénérescence polypoïde de la muqueuse.

Devant un tel tableau clinique, nous pensons à un asthme allergique avec épine nasale et épine endocrinienne.

En conséquence, nous prescrivons le traitement suivant :

— Désensibilisation générale par injections intraveineuses de Spasmoryl, Sodothiol, Paraminan, suivies d'auto-hémothérapie ;

— Traitement de l'épine nasale par application de Bonnain ;

— Traitement endocrinien par hormonothérapie conjuguée avec Testoviron-Progestérone Fort les 16e, 18e et 21e jours du cycle.

* * *

Ainsi que nous l'écrivions en tête de ce chapitre, les observations ne concordent pas et la discussion pathogénique nous a paru impossible.

En outre, nous avons eu à nous occuper de très peu d'asthmatiques au moment même de leur grossesse. Lorsque le cas s'est présenté, nous leur avons apporté, ainsi que nous l'avons déjà dit, principalement des bronchodilatateurs légers (aérosols de théophylline) ; des désensibilisants (autohémothérapie), des toniques de la cellule hépatique et de la progestérone.

Par contre, nous avons considéré comme asthme endocrinien tout asthme influencé, en bien ou en mal, par la grossesse, et avons traité nos malades en conséquence.

Nous avons recherché l'influence qu'avait pu avoir le sexe du fœtus sur l'asthme. Là encore, nous n'avons rien constaté de positif.

En conclusion, à la fin de ce chapitre, nous pouvons seulement dire que chez presque toutes nos asthmatiques ayant eu une ou plusieurs grossesses, celle-ci avait très souvent influé sur la maladie.

Parfois au contraire, il y a un passé asthmatique net, mais la malade se croyait guérie lorsqu'une grossesse vint à nouveau déclencher des crises ; c'est le cas des malades des observations Nos 4, 15, 19.

Enfin, si certaines asthmatiques peuvent nous dire que la grossesse ne modifie pas leur dyspnée, certaines, au contraire, ont été améliorées de façon très importante par la gravidité (obs. No 6, où cinq grossesses, ayant d'ailleurs donné cinq garçons, ont entraîné en général

après le troisième mois la disparition de l'asthme, ce qui semblerait confirmer les hypothèses sur le diagnostic du sexe).

L'observation N° 19 nous a semblé intéressante à plusieurs titres, car si l'asthme a réapparu à l'occasion de la première grossesse, il a cessé dès le troisième mois, la guérison apparente durant jusqu'à la fin de l'allaitement, pour redevenir comme par le passé et être enfin très nettement augmenté par une seconde grossesse.

Situation un peu semblable pour la malade de l'observation N° 20 qui présente sa première crise d'asthme au quatrième mois d'une grossesse, asthme qui disparaît pendant toute la gestation (il est vrai qu'un traitement a été institué) pour réapparaître dès l'accouchement.

Ce bref rappel de quelques-unes de nos observations prouve, nous semble-t-il, qu'il est difficile d'élaborer, cliniquement tout au moins, une théorie expliquant des faits aussi disparates. Cette diversité de réactions des sujets à la gestation ne nous a pas davantage permis de faire nôtre, une des nombreuses théories déjà existantes et invoquant, soit le rôle de l'hypervagotonie consécutive à la disparition des règles qui « semblent jouer un rôle important de désintoxication » (Vignes), soit l'anaphylaxie de la mère aux protéines du fœtus invoquée par les auteurs italiens, soit le rôle du sexe fœtal.

Nous pensons, ainsi que nous le disions au début de ce chapitre, que nous sommes en présence d'un organisme mis en déséquilibre endocrinien par la grossesse, déséquilibre qui, physiologiquement, doit être rapidement compensé par l'arrêt ou la diminution de certaines sécrétions et l'augmentation ou l'apparition d'autres (substitution des prolans A et B d'origine placentaire aux hormones gonadotropes A et B de l'anté-hypophyse, par exemple), mais qui, chez certaines femmes n'arrive pas à être supprimé. Ce déséquilibre va se traduire par des actions d'autant plus diverses qu'il n'existe pas un déséquilibre mais, à notre avis, « des déséquilibres » s'adressant en outre à des équilibres déjà plus ou moins stables, plus ou moins perturbés.

Nos asthmatiques endocriniennes présentent donc un terrain de choix pour ces réactions et c'est pour cela que la constatation de l'influence de la grossesse sur l'asthme est si classique et parfois si spectaculaire.

ASTHME ET MÉNOPAUSE

Parmi les asthmes influencés par les diverses étapes de la vie génitale de la femme, ceux qui retiennent le plus facilement l'attention de nos malades, sont ceux qui font leur apparition au moment de la ménopause. Si chez certaines d'entre elles on retrouve un léger passé asthmatique en général discret et oublié, chez certaines au contraire, rien ne laissait prévoir l'apparition d'une telle maladie et nous nous trouvons alors en présence d'un asthme endocrinien pur.

Plus rare au contraire est la disparition spontanée de l'asthme au moment de la ménopause et pour notre part, nous n'en avons relevé aucune observation. Cette rareté de l'amélioration de l'asthme par la ménopause ne nous surprend pas si l'on se rappelle quelle est la physiologie de la ménopause spontanée. En effet nous pouvons dire que la ménopause est, non pas comme son nom l'indique, l'arrêt pur et simple des règles, mais bien plutôt un arrêt progressif du fonctionnement ovarien. A quoi est dû cet arrêt ?

Certains auteurs et en particulier les Américains, pensent qu'il y a une sorte d'usure de l'ovaire qui ne répond plus alors aux sollicitations des stimulines hypophysaires. De cette non-réponse va découler une insuffisance ovarienne caractérisée par une diminution des sécrétions hormonales et en particulier par la non-production de corps jaune d'abord, la diminution irrégulièrement progressive de la folliculine. Mais, cet hypofonctionnement de l'ovaire a immédiatement un retentissement sur l'hypophyse, puisque nous avons vu (Cf. Rappel de physiologie, Chap. Hypophyse) qu'il avait pour conséquence un hyperfonctionnement pituitaire. Hyperfonctionnement qui serait responsable du déséquilibre sympathique, parasympathique et des troubles neuro-vasculaires.

En outre, ce fonctionnement exagéré de l'hypophyse va se retrouver dans tous les domaines du fonctionnement hypophysaire et en particulier dans la production des thyréostimulines et des corticostimulines, entraînant des réactions hyperfonctionnelles surrénale et thyroïdienne ayant notamment comme conséquence une virilisation plus ou moins importante suivant l'équilibre antérieur de la femme.

Ainsi donc, tout comme la grossesse, la ménopause peut jouer un rôle défavorable ou favorable (plus rarement) sur l'évolution de la maladie asthmatique, et cela, nous l'expliquons également, par le nouvel équilibre endocrinien que l'organisme féminin est obligé de réaliser. Le fait que la première partie de la ménopause est une phase hyperfolliculinique (Zondeck, Varangot, Smith) nous explique fort bien qu'elle puisse, chez nos asthmatiques par hyperfolliculinie, entraîner une aggravation importante de la dyspnée qui, de prémenstruelle devient permanente. Elle peut également expliquer l'amélioration de certains asthmes (rares à notre avis) qui seraient, eux, en rapport avec une hypofolliculinie antérieure (Kaufmann, Thèse, Paris, 1939).

Observation N° 24 (Dr Claude. *Semaine des Hôpitaux*, 22/11/49).

*M*me *M*..., 54 ans, asthme ménopausique.

Jusqu'à 50 ans, la malade a toujours joui d'une excellente santé. Quatre mois après l'arrêt des règles, alors qu'elle présente des troubles en découlant : céphalées, bouffées de chaleur intense, bourdonnements d'oreilles, surviennent les premières crises d'asthme. Rapidement les crises se rapprochent. Six mois après leur début, il existe un état de gêne respiratoire permanent avec des paroxysmes qui surviennent souvent toutes les semaines, surtout chaque mois au moment où les règles auraient dû apparaître. D'ailleurs à diverses reprises, en même temps que la dyspnée, la malade accuse quelques pertes sanguinolentes de rappel. Les thérapeutiques hormonales habituelles se montrent inefficaces.

Dès l'apparition des premières crises dyspnéiques la malade use quotidiennement de pulvérisations pharyngées de préparations diverses, à base d'adrénaline. L'usage de cette médication devient tel, que la malade arrive à se faire huit à dix pulvérisations (d'une quinzaine de coups de poire) chaque heure.

En moins d'un an, le pouls s'accélère jusqu'à 120 pulsations ; la dyspnée devient permanente. La malade reste jour et nuit assise dans un fauteuil en proie à une gêne asphyxique que rien ne calme plus .Elle meurt à 54 ans, quatre ans après les premières manifestations de l'asthme qui rapidement était apparu comme grave par la fréquence des crises, leur intensité, les troubles cardiaques qui s'installèrent. Au cours des dernières semaines, la tension était passée de 22/11/ à 16/13,5, le pouls à 130 ; l'asphyxie était survenue par encombrement bronchique permanent.

Observation N° 25 (Dr Claude, *Semaine des Hôpitaux*, 22/11/49)

*M*me *M*..., 53 ans.

Est devenue asthmatique à 45 ans au moment de la ménopause. D'emblée, les crises sont très violentes et surviennent tous les 10 à 15 jours et

nécessitent de nombreuses injections d'Adrénaline et d'extraits d'hypophyse mélangée à des extraits d'opium.

De nombreux traitements sont essayés, traitement opothérapique tout d'abord, en raison de l'âge d'apparition de l'asthme et du soulagement ressenti lorsqu'une menstruation survint. Cependant, l'administration des produits lutéiniques ou folliculiniques n'est suivie que d'une amélioration partielle et passagère.

Même succès passager avec l'auto-hémothérapie ; les injections de calcium, les saignées, la théophylline et les anti-spasmodiques les plus divers. Par contre, les crises cessent pendant quatre mois après un traitement par électrochocs.

A 52 ans, les règles s'arrêtent définitivement. Depuis ce moment, la malade a des crises d'une extrême violence, toutes les quatre ou six semaines, qu'on ne peut calmer qu'avec un mélange d'adrénaline et d'extraits hypophysaires associés à de l'extrait d'opium ou à une préparation à base de morphine.

Entre les fortes crises, la malade en a fréquemment de petites qu'elle calme, soit en faisant des pulvérisations d'adrénaline, soit en s'injectant un mélange d'adrénaline-extraits d'hypophyse.

Elle vient au Mont Dore en 1948 pour y suivre une cure thermale. A ce moment elle est très dyspnéique ; l'auscultation révèle de nombreux râles sibilants, le thorax apparaît bloqué en inspiration. La pression artérielle est de 17,5/9,5 ; le pouls bat à 100 à la minute.

Péniblement la malade commence une cure ; mais les crises se succèdent, fréquemment à toute heure du jour et de la nuit, difficilement calmées. La caractéristique de ces crises est la brusquerie de leur apparition et leur violence. La malade en proie à une angoisse extrême, réclame un secours immédiat. Afin d'éviter l'adrénaline dont elle a tant abusé, nous lui administrons de la théophylline intra-veineuse ou en suppositoires ; nous y associons des toni-cardiaques ; nous avons également recours à la saignée.

Cependant, après une dizaine de jours de traitement thermal, celui-ci doit être suspendu, car les crises deviennent de nouveau subintrantes ; certaines sont d'une intensité telle que nous devons utiliser des préparations opiacées. Celles-ci sont d'ailleurs bien supportées, chaque injection étant précédée de celle d'un toni-cardiaque.

Alors que la malade en est à son 18e jour de présence, nous lui conseillons de quitter la station car les crises d'asthme sont toujours aussi fortes et aussi fréquentes et le cœur donne des signes de fatigue, malgré l'administration répétée de camphre, spartéine, caféine et même ouabaïne ; le pouls bat en permanence entre 120 et 130 pulsations par minute.

Ultérieurement, nous apprenons que rentrée chez elle, après une aggravation qui dura quelques semaines la malade éprouva un soulagement très net qui lui permit de reprendre ses occupations utilisant seulement des suppositoires de Théophylline, mais aussi des pulvérisations adrénalinées.

Après deux mois de répit les crises reprirent brutalement, les injections intra-veineuses de Théophylline et de novocaïne se montrèrent inefficaces et on dut revenir à la médication opium-adrénaline.

Jusqu'alors l'état général était resté excellent. La T. A. était normale 14/8. Mais devant cette reprise des crises subintrantes, son psychisme se modifia tellement qu'elle tenta de se suicider au gaz. Craignant le retour

d'idées de suicide, et pour rechercher une sédation avec un traitement qui avait précédemment réussi, on fit entrer la malade dans une clinique psychiatrique pour lui faire subir des électrochocs. Après un premier électrochoc on constate une amélioration ; mais au cours d'un second, une syncope se produisit et la malade ne se réveilla pas.

Observation N° 26 (Dr Mallet)

Mme P... Jeanne, 67 ans, couturière à Bordeaux.

Dans les antécédents héréditaires et collatéraux, on ne relève rien de spécial.

Dans les antécédents personnels, on retrouve un eczéma de l'enfance et des crises de coliques hépatiques survenues à la suite de son accouchement. Pas de passé pulmonaire. Réglée à 17 ans, règles normales et régulières. Deux grossesses dont une terminée par une fausse couche.

Ménopausée à 53 ans et apparition immédiate de l'asthme. Les crises surviennent principalement la nuit ; elles sont plus nombreuses l'hiver que l'été. La malade en présente une chaque nuit vers deux heures depuis 1943. Dans la journée, la chaleur déclenche les crises.

La malade est vue à la consultation au début 1947. L'examen pulmonaire nous montre à droite un foyer de râles humides au tiers moyen et des signes de sclérose bilatérale. La radiographie ne nous apprend rien de plus. La recherche du B. K. est négative malgré homogénéisation.

Etant donné le passé hépatique de la malade on pense à un asthme intriqué hépato-allergique, notre attention n'ayant pas encore été attirée sur les dysfonctionnements endocriniens.

Nous prescrivons un traitement axé sur les désensibilisants (Vaccin anti-asthmatique, Emgé plus auto-hémo) et sur les médications calmantes. Les crises diminuent un peu d'intensité mais ne disparaissent pas et une dyspnée importante persiste.

La malade est revue pendant toute l'année 1947 et nous essayons les divers traitements classiques, sans résultat appréciable, mais toujours sans tenir compte de l'épine hormonale qui était surtout en cause. La malade perdue de vue n'a pas été traitée.

Observation N° 27 (Dr Mallet)

Mme D... Germaine, 48 ans, cultivatrice en Gironde.

Adressée par son médecin traitant.

Dans les antécédents héréditaires, on note que la mère et le grand-père maternel sont asthmatiques. La mère est une tuberculeuse traitée.

Dans les antécédents personnels, on relève une pneumonie en 1942. Elle a en outre eu une néphrite avec albuminurie et hématurie en 1931.

Du point de vue génital, elle a été réglée à 14 ans ; a eu trois grossesses (dont une fausse couche de trois mois), au cours desquelles elle n'a jamais eu de crises d'asthme ; elle est enfin ménopausée depuis trois ans.

Elle nous signale que dans les jours qui précédaient les règles, elle avait une recrudescence de sa dyspnée ou de son asthme et que celui-ci est devenu beaucoup plus important depuis la ménopause.

Les premières manifestations de l'asthme remontent à l'âge de 18 ans ; à cette époque, s'installe peu à peu une dyspnée progressive avec quelques crises, mais sans paroxysmes vrais qui, eux, n'apparurent vraiment qu'après 1945.

L'examen pratiqué le 20/9/50 nous montre une malade en bon état général. L'auscultation nous permet d'entendre quelques râles congestifs des deux bases ; mais pas de signes parenchymateux.

Du point de vue cardiovasculaire, on note un pouls à 100, une T. A. à 20/10 ; à l'auscultation on entend un souffle systolique en écharpe très intense, aussi net à la base qu'à la pointe. L'orthodiagramme montre une légère voussure de l'arc moyen ; l'électro-cardiogramme montre des décalages importants et nettement pathologiques du segment ST.

Le cardiologue (Dr Bergaud) conclut à l'existence d'une sclérose aorto-myocardique, même coronarienne, quoique sans signe d'angor à proprement parler, évoluant chez une ancienne asthmatique.

A notre avis cette malade entre dans le cadre des asthmes que Cantonnet a magistralement décrits dans son volume sur les rapports entre les dyspnées scléreuses et les scléroses cardio-artérielles conséquentes.

En effet, nous pensons qu'il s'agit là d'un asthme à type « Jacquelin » au début ayant évolué vers la sclérose pulmonaire et que par la suite la sclérose organique a gagné et est devenue aorto-myocardique et même coronarienne.

Sur les conseils du cardiologue, nous prescrivons :

— Angioxyl Fort et Cortunon alternés, auxquels nous ajoutons des sédatifs et de l'Aminophylline.

Les seuls traitements reçus par la malade jusqu'à ce jour avaient été purement symptomatiques et elle calmait ses crises avec des piqûres de sérum de Heckel ou d'Evatmine.

Revue deux mois après, la malade est très améliorée du point de vue état général, mais les crises d'asthme persistant, accompagnées de bouffées de chaleur fréquentes, nous prescrivons alors un traitement endocrinien axé sur :

— Testoviron-Progestérone, une injection par semaine.

Ce traitement commencé le 25 novembre 1950 sera à poursuivre pendant trois mois sous la surveillance de son médecin traitant.

La malade sera revue en fin de traitement.

Observation N° 28 (Dr Mallet)

Mme M... Georgette, 39 ans, couturière dans les Landes.

Malade qui nous est adressée par son médecin traitant.

Dans les antécédents héréditaires, on ne note rien d'intéressant.

Dans les antécédents personnels, on relève des crises nerveuses dont la nature semblerait comitiale et qui persistent jusqu'à l'âge de quatre ans. A 15 ans, elle a été opérée d'un éperon nasal ; à 20 ans, une jaunisse ; à 25 ans,

une occlusion intestinale nécessitant une intervention au cours de laquelle on fit une appendicectomie. Nous n'avons aucun renseignement sur la nature de cette occlusion.

Du point de vue général : elle a été réglée à l'âge de 12 ans ; règles normales, pas de grossesse. Ménopausée depuis quatre ans, c'est-à-dire à l'âge de 35 ans.

Apparition de l'asthme à 10 ans, après un épisode fébrile aigu qui dura quelques jours. Depuis, la malade a présenté de petites crises peu gênantes jusqu'en 1945 au moment de l'arrêt des règles. A ce moment-là, les crises deviennent beaucoup plus fréquentes et plus violentes.

Nous voyons la malade le 27 mai 1949 et nous sommes tout de suite frappés par son mauvais état général (32 kgr pour 1 m. 57). L'auscultation montre dans les deux champs pulmonaires de nombreux ronchus et sibilants et de gros râles sous-crépitants dans la région sous-claviculaire gauche.

La radiographie montre une tramite du lobe moyen droit et de la partie inférieure du lobe supérieur gauche. Traînées scléreuses diffuses semblant être en rapport avec une bacillose fibreuse. Pas de B. K. dans les crachats.

La tension est à 12/8 ; le pouls aux environs de 100.

La malade a été vue par dix-sept docteurs, nous dit-elle, et comme traitement, elle a eu de l'Adrénaline sous toutes ses formes, et en dernier ressort de la morphine à dose très faible.

Devant ce tableau clinique, nous pensons à un asthme intriqué mixte, par fibrose bacillaire ancienne avec élément endocrinien déclenchant à la ménopause.

En conséquence, nous ordonnons un traitement avec :

— Tuberculine selon la technique de Pondorf.

— Du calcium servant de support à de la Crisalbine (série de 0 gr 75 au total).

— Trois injections de 10 mgr d'Acétate de Testostérone par mois.

Nous revoyons la malade un mois et demi après. Nous ne constatons pas de gros changements. Nous conservons cependant notre opinion quant à l'étiologie de l'asthme. Une radiographie ne montrant pas de changement de l'image pulmonaire, nous ordonnons le traitement suivant :

— Arrêt momentané des sels d'or.

— Reprise de la tuberculinothérapie après trois semaines de repos.

— Renforcement du traitement endocrinien que nous portons à trois injections de 40 mgr d'acétate de testostérone par mois.

Nous ne revoyons la malade qu'en mai 1950. Les crises ont pratiquement disparu, mais elle garde un scléro-emphysème important et à notre avis irréversible qui lui laisse une dyspnée d'effort. Nous conseillons un traitement par aérosols, toniques généraux et tonicardiaques, ainsi que la poursuite du traitement endocrinien un mois sur trois, par hormonothérapie conjuguée.

Nous n'avons pas revu la malade depuis.

Observation N° 29 (Dr Mallet)

Mme C... Jeanne, 57 ans, ménagère (Dordogne).

Cette malade nous est adressée le 20 janvier 1951 par son médecin traitant.

Dans ses antécédents héréditaires, on retrouve de nombreux asthmatiques et en particulier le père, la mère et un oncle. Le frère est un grand insuffisant hépatique.

Dans les antécédents personnels, on ne relève rien de spécial en dehors des équivalents de l'asthme et en particulier de migraines de coryza spasmodique avec éternuements et rhinorrhées.

Du point de vue génital : la malade est ménopausée depuis 1949. Avant, ses règles étaient régulières mais très abondantes. La ménopause s'est installée sans grosses perturbations générales, seul l'asthme a été considérablement aggravé.

L'asthme a débuté à l'âge de 20 ans, mais elle n'avait alors qu'une petite crise le matin au réveil. Cet état est resté stationnaire pendant dix ans, puis à partir de 30 ans, augmentation progressive du nombre des crises.

En 1949, ménopause et aggravation considérable de l'asthme et la malade voit apparaître alors une dyspnée qui persiste entre les crises qui s'accompagnent depuis d'expectoration blanche, perlée. En outre, dans la nuit les crises sont multiples et pour les calmer elle utilise des pulvérisations de Dyspnée-Inhal et se fait des piqûres de sérum de Heckel (jusqu'à 7 par jour). Parmi les facteurs déclenchants des crises, on trouve des causes alimentaires (matières grasses, œufs) et des points de départ rhinopharyngés (odeurs, poussières).

Une radiographie récente ne nous a rien appris de spécial et plusieurs examens de crachats sont restés négatifs en ce qui concerne la recherche du B. K.

A l'examen, nous sommes en présence d'une femme maigre qui présente une légère cyphose dorsale. L'élasticité pulmonaire est bonne ; l'auscultation ne nous révèle que des signes de scléro-emphysème banal.

Du point de vue cardiaque, à signaler la présence d'un souffle mitro-aortique. La tension est à 14/9 et le pouls n'est qu'à 85 malgré l'intensité du traitement subi antérieurement.

Dans le nez on note la présence de deux cornets hypertrophiques.

On pense alors à un asthme avec épine nasale et épine endocrinienne et on conseille le traitement suivant :

— Application de Bonnain,

— Désensibilisation générale par injections I.-V. de Sodothiol, Emgé suivies d'autohémothérapie.

Traitement endocrinien avec Testoviron-Progesterone Fort, une injection par semaine.

Le 19 avril 1951, nous recevons une lettre de son médecin traitant qui nous écrit :

« Cette malade va maintenant trés bien, n'est plus gênée pour respirer, ne tousse plus, et l'auscultation ne révèle plus les sibilants et les ronchus habituels ».

Observation N° 30 (Dr Mallet)

Mme C... Juliette, 50 ans, ménagère, La Bastide.

Nous est adressée par son médecin traitant le 15 février 1950.

Dans les antécédents héréditaires, nous ne retenons que la présence d'une

sœur internée pour troubles mentaux ; pas d'asthme ni d'équivalents chez les autres membres de la famille.

Dans les antécédents personnels, nous relevons la présence de nombreuses bronchites et parmi les équivalents de l'asthme, migraines et rhumes des foins.

Du point de vue génital : réglée à 16 ans, règles régulières et normales. Ménopausée depuis novembre 1949.

La malade a noté principalement depuis 1944 une très nette aggravation de l'asthme au cours des huit jours qui précéderaient les règles dont l'arrivée provoquait un soulagement immédiat.

L'asthme a débuté en 1916 à la suite d'une bronchite ; il était alors caractérisé par l'apparition de crises ; principalement hivernales : survenant après les repas et vers deux heures du matin. Ces crises sont alors qualifiées de nerveuses et traitées en conséquence.

En 1927, la malade vient habiter Bordeaux et, pour la première fois, les médecins lui parlent d'asthme. Les crises sont surtout hivernales, elles s'accompagnent de toux et d'expectorations.

A partir de 1944, les crises deviennent plus fréquentes et sont rythmées par le cycle génital.

L'évolution se fait vers l'aggravation et cela malgré un traitement par injections intra-veineuses (Emgé, semble-t-il) et la prise quotidienne d'Aleudrine, d'ailleurs mal tolérée par la malade.

En novembre 1949, ménopause et aggravation de plus en plus nette de l'asthme qui évolue peu à peu vers un véritable état de mal. Le 7 février 1950, crise particulièrement violente à la suite de laquelle nous voyons la malade.

Nous pensons à un asthme par sclérose pulmonaire pouvant s'intégrer dans ceux décrits par Jacquelin, avec une épine endocrinienne surajoutée (seins douloureux, bouffées de chaleur, troubles du caractère).

En conséquence, nous conseillons le traitement suivant :

— Désensibilisation générale habituelle.

— Tuberculinothérapie (Pondorff).

— Propionate de testostérone, une injection de 40 mgr par semaine, pendant deux mois.

Nous revoyons la malade à la fin du traitement ; elle est très nettement améliorée ; nous conseillons au médecin de poursuivre le même traitement pendant encore deux mois ; nous reverrons la malade ensuite.

Observation N° 31 (Dr Mallet)

Mme C... Marie, 54 ans, employée de bureau, Bordeaux.

Nous voyons cette malade en consultation avec son médecin traitant, au cours d'une crise violente.

Parmi les antécédents héréditaires on ne relève que de l'eczéma chez le père.

Dans les antécédents personnels, on ne relève rien de spécial en dehors de diverses équivalences et principalement urticaire, eczéma léger, coryza spasmodique.

Du point de vue génital : la malade a été réglée régulièrement de 12 à 51 ans, âge auquel commencent à apparaître les premiers troubles de la ménopause qui s'installe facilement, entraînant par exemple une recrudescence de l'asthme dont les crises s'accompagnent de bouffées de chaleur.

L'asthme remonte à 1918 à la suite d'un épisode grippal, apparition d'un coryza spasmodique déclenché, dit la malade, par une manœuvre thérapeutique nasale brutale. En 1922, première crise vraie qui cède rapidement. En 1924, deuxième crise sans cause apparente. Depuis, crises banales déclenchées souvent par des séjours hors Bordeaux. Ce n'est qu'à partir de sa ménopause qu'on note une reprise importante de l'asthme, avec crises importantes mais espacées, puis un état de mal en septembre 1950.

Nous voyons la malade chez elle le 4 novembre 1950 ; elle utilise les pulvérisations de Dyspnée-Inhal, l'Aleudrine et se fait alors trois injections de sérum de Heckel par jour.

En dehors des signes classiques d'asthme que nous pouvons constater au cours de la crise, nous relevons la présence d'une malformation du nez et d'un point de Murphy très net.

Nous concluons à un asthme allergique avec épine nasale et épine endocrinienne, chez une insuffisante hépatique. En conséquence, outre le traitement habituel de ces cas là :

— Désensibilisation générale.
— Traitement de l'épine nasale par application de Bonnain.
— Traitement endocrinien par Testoviron-Progestérone, une injection chaque cinq jours.

Observation N° 32 (Dr Mallet)

Mme A..., Adrienne, 58 ans, Retraitée de la S. N. C. F., Tours.

Dans les antécédents collatéraux et héréditaires, nous retrouvons seulement un oncle asthmatique et un frère rhumatisant.

Des antécédents personnels nous retenons une cholécystite opérée il y a 33 ans et deux interventions pour ablation de polype nasal.

Du point de vue génital ; la malade a été réglée à 15 ans ; les règles étaient régulières mais peu abondantes ; une grossesse antérieure au début de l'asthme. Ménopausée depuis une dizaine d'années.

Le début de l'asthme remonte à 1938 et coïncide avec les premiers troubles de la ménopause. On ne peut d'ailleurs pas parler à ce moment-là d'asthme véritable, les crises étant caractérisées uniquement par des quintes spasmodiques de toux, survenant aussi bien de nuit que de jour, déclenchées soit par un effort, soit par une digestion difficile. C'est une toux sèche, violente, suffocante même, cédant brusquement pour reprendre une ou deux heures plus tard.

Une radiographie pulmonaire pratiquée à ce moment-là ne montre rien de spécial.

Devant la persistance d'un tel état, un traitement par auto-hémothérapie fut institué à Tours ; son échec amena son médecin à lui faire systéma-

tiquement du Sérum de Heckel sans résultat appréciable d'ailleurs, et à lui donner de l'Ephétropine *per os* qui entraîne un soulagement net.

En 1943, disparition définitive des règles et à ce moment-là disparition des quintes de toux et du coryza.

En 1944, la mort du mari tué au cours d'un bombardement provoque une importante dépression nerveuse avec réapparition de petites crises asthmatiformes. Un neurologue conseille alors un électrochoc qui n'apporta aucune amélioration et eut pour effet immédiat de faire apparaître un asthme bronchique vrai s'accompagnant de troubles neuro-endocriniens de la ménopause.

En 1946, 47, 48, elle fait une cure au Mont-Dore, seule la première donnant un résultat positif.

Nous voyons la malade début 1949 ; c'est une femme qui frappe tout d'abord par son excitation psychique. L'auscultation nous permet d'entendre des sibilances expiratoires dans les deux champs pulmonaires. Nous ne relevons rien de spécial au niveau des autres appareils ; seul le foie est légèrement douloureux.

Parmi les facteurs déclenchants nous relevons actuellement le facteur digestif qui semble être de beaucoup le plus important et également le facteur psychique.

Nous instituons alors un traitement de désensibilisation générale (autohémothérapie, Emgé), auquel nous associons une thérapeutique hépatique (Sodothiol) et des sédatifs du système nerveux.

La malade est revue le 14 janvier 1950. On note alors une amélioration importante. Les crises post-prandiales ont disparu, mais la malade est encore réveillée la nuit entre une heure et trois heures par une dyspnée d'ailleurs bien moins importante qu'avant. Par contre, la nervosité de la malade ne nous semble pas diminuée. Nous instituons un traitement parallèle au précédent avec adjonction de Viophan intra-veineux, une fois par semaine (quatre au total).

La malade est revue le 28 avril 1950. L'amélioration a persisté mais ne s'est pas accentuée ; la malade présente toujours ses crises de dyspnée nocturne à point de départ rhinopharyngé (coryza et rhinorrhée) ; elle n'a pas voulu se faire opérer du polype trouvé. Mais ce qui, alors, domine le tableau clinique, c'est la persistance de troubles importants de la ménopause que nous avions jusqu'alors jugés secondaires (bouffées de chaleur en particulier). Etant donné l'embonpoint de la malade (cellulite diffuse) nous prescrivons un régime hypochloruré et pauvre en liquides.

Nous ordonnons la thérapeutique endocrinienne avec léger apport d'œstrogènes de synthèse (micro-cycladiène) précédant Testoviron-Progestérone. Nous ajoutons en outre, du venin de crapaud *per os*, utilisant le rôle corticotrope de ce produit. L'ablation du polype est encore réclamé. La malade doit être revue dans trois mois.

Revue le 12 décembre 1950. Le polype a été enlevé, mais avant l'opération et dès un mois de traitement hormonal, arrêt des crises, reprise de l'état général, disparition du déséquilibre neuro-végétatif.

On conseille alors à la malade de poursuivre son traitement endocrinien pendant deux mois sur la base de deux injections mensuelles de Testoviron-Progestérone Fort.

Observation N° 33 (Dr Mallet)

Mme L... Madeleine, 50 ans, étiqueteuse dans un chai, Bordeaux.

Les antécédents héréditaires, collatéraux et personnels ne nous apprennent rien de spécial. La malade a été réglée à 11 ans, règles normales en quantité et en durée, non douloureuses, régulières. Pas de grossesse.

L'asthme est apparu brusquement à l'âge de 48 ans et a coïncidé exactement avec la ménopause. Il est caractérisé par des crises principalement nocturnes, survenant vers minuit et vers trois heures du matin ; dans la journée quelques petites crises et en général une plus importante vers cinq heures du soir. Leur intensité est telle que la malade est incapable de travailler et est admise à l'invalidité.

L'apparition des crises d'asthme a été accompagnée de l'apparition d'un eczéma important.

La malade est vue pour la première fois en février 1949. Elle est en état de mal et nous sommes obligés d'utiliser les sympathicomimétiques.

A l'examen, nous notons que nous sommes en présence d'une femme de petite taille, présentant une adiposité surtout des parties basses avec cellulite. L'auscultation nous permet d'entendre des sibilants dans les deux champs avec prédominance à droite. La respiration est d'ailleurs très pénible.

La tension artérielle est à 16/8 et on note une tachycardie importante que nous retrouvons par la suite en dehors de toute crise. Le regard est brillant, légère exophtalmie, corps thyroïde pas augmenté de volume.

L'examen neurologique nous montre des réflexes normaux mais une grande nervosité de la malade.

Nous constatons en outre un eczéma très important, suintant, localisé surtout aux mains et aux parties découvertes.

En présence de ce tableau clinique, on porte le diagnostic d'asthme endocrinien pur dû à la ménopause, évoluant sur un terrain allergique dont l'eczéma est une manifestation, et on institue le traitement suivant :

1° pendant les huit premiers jours du mois un suppositoire renfermant 1 mgr. 5 d'œstrogène de synthèse.

2° Pendant les quinze jours suivants, tous les trois jours, une piqûre de 10 mgr. d'acétate de testostérone.

3° Les 22e, 24e et 26e jours, une injection de 10 mgr. de progestérone.

A ce traitement hormonal, on ajoute dès le début du traitement une série d'injections de désensibilysine Cantonnet, que l'on doit d'ailleurs interrompre en cours de traitement à cause de l'intolérance locale.

On note alors, dès la fin du traitement aux œstrogènes l'apparition de légères pertes rouges, très discrètes en quantité. L'examen gynécologique pratiqué à nouveau à ce moment-là, ne nous montre aucun changement. A la fin d'un mois de traitement on note une diminution très nette de l'asthme, avec toutefois persistance d'une petite dyspnée de fond et de temps en temps une crise nocturne assez importante ; par contre, l'eczéma a totalement disparu.

Le 19 mai 1949, la malade vient à la consultation car depuis une semaine elle présente à nouveau une gêne respiratoire plus marquée, et une légère réapparition de l'eczéma. Crise très violente au cours de la consultation.

On conseille alors à la malade de reprendre le traitement qu'elle avait interrompu.

Malade revue le 23 juillet 1949 ; on note une disparition totale de l'asthme, plus de crise ; de temps en temps un peu de dyspnée au réveil. A noter une forte crise d'urticaire ayant duré quelques jours et accompagnée d'eczéma des mains. La malade demande alors à reprendre son travail, ce que nous lui permettons étant donné son bon état général. On lui conseille de continuer un traitement ainsi conçu :

— Dans les quinze derniers jours du mois, faire trois injections de 15 mgr de propionate de testostérone, associés à 10 mgr de progestérone (Testoviron-Progestérone).

La malade est revue à plusieurs reprises, elle n'a plus présenté de crise, a pu continuer son travail et a subi en septembre 1950 une importante intervention chirurgicale (néphrectomie pour tumeur rénale droite de nature néoplasique), ayant nécessité une anesthésie générale, longue et profonde, sans aucun incident respiratoire. Continue son traitement hormonal sur la base de un mois sur trois.

Janvier 1951, l'asthme a disparu, la malade est en traitement pour un néo-évolutif.

Observation N° 34 (Dr Mallet)

Mme D... Jeanne, 56 ans, concierge à Bordeaux.

A l'âge de 51 ans, ménopause et violente bronchite. A ce moment apparaît la première crise d'asthme ; crise très violente accompagnée de gros dérèglements sympathiques. Ces crises sont très fréquentes et très violentes pendant deux ans, avec une légère amélioration à la suite d'une vaccination pulmonaire, faite par le médecin traitant de la malade. Mais cette amélioration cède très vite et est suivie d'une crise importante la maintenant au lit pendant un mois, et un véritable état de mal ne tarde pas à s'installer. Il ne cèdera que très difficilement et s'accompagne d'une perte de poids d'une dizaine de kilos.

En 1949, la malade part pour les Landes d'où elle revient un an après nettement améliorée et présentant un bon état général.

En 1950, reprise des crises, qui sont alors surtout déclenchées après l'effort. Puis s'installe une dyspnée permanente avec des paroxysmes après les repas, vers 19 heures et vers une heure du matin. Au cours de ces crises, la malade présente une toux spasmodique, mais ne crache pas.

On ne trouve pas d'équivalents nets de l'asthme, mais la malade nous signale que chaque crise commence par un coryza et une série importante d'éternuements.

Une radiographie récente montre une image de sclérose pulmonaire avec empâtement hilaire gauche.

Nous voyons la malade le 5 septembre 1950 ; à ce moment-là elle présente une crise chaque jour, arrivant sur un fond de dyspnée permanente. L'auscultation nous montre une respiration diminuée au niveau du sommet gauche ; l'ampliation thoracique est nulle.

— Appareil cardio-vasculaire ; R. A. S. ; Tension 14/8.

— Le foie est normal,

— Une épine nasale (gros cornet gauche) est notée.

Nous concluons à un asthme de la ménopause chez une scléreuse pulmonaire. En conséquence, nous associons donc un traitement de désensibilisation générale (Emgé, Paraminan, sels d'or) à un traitement bronchodilatateur (aérosols de Théophylline) et à un traitement endocrinien (six injections par mois de propionate de testostérone associées à progestérone).

La malade est revue après environ trois mois de traitement. Elle n'a plus de crise d'asthme, peut faire son travail, mais ce dernier, balayage en particulier, entraîne une dyspnée parfois assez importante.

On conseille le traitement de l'épine nasale qui semble responsable de la sensibilité à la poussière et on prescrit un traitement hormonal semblable au précédent (Testoviron-Progestérone, une injection par semaine), auquel on ajoute de la Théophylline rectale.

La malade sera revue dans trois ou quatre mois.

Observation N° 35 (Dr Mallet)

Mme P... Jeanne, 65 ans, Le Bouscat.

Nous est adressée par son médecin traitant.

Parmi les antécédents héréditaires on ne relève aucune parenté morbide.

Dans les antécédents personnels, on note chaque année un coryza apériodique avec éternuements, rhinorrhée. Il faut signaler en outre une dyspepsie, à type hyperchlorhydrique

Le début de l'asthme remonte à une quinzaine d'années et coïncide avec l'apparition de la ménopause.

La crise débute toujours de la même façon ; éternuements, rhinorrhée, puis arrivée rapide de la crise d'asthme, qui cède en général assez facilement avec du Frénasma et quelques pulvérisations de Dyspné-Inhal. La crise ne se termine pas par libération de crachats et la dyspnée persiste pendant un certain temps.

La radiographie n'a rien montré d'anormal. L'examen clinique est négatif, si ce n'est un fond de déséquilibre vago-sympathique.

La malade n'a eu jusqu'à ce jour que des traitements symptomatiques.

Nous voyons la malade pour la première fois en juillet 1950 pour une crise très violente ; pour laquelle nous sommes obligés de faire des aérosols au domicile même de la malade.

En présence de cet asthme apparu exactement avec la ménopause, nous ajoutons au traitement d'urgence axé sur des aérosols de Théophylline, sur l'hyposulfite suivi d'auto-hémothérapie, un traitement endocrinien ainsi conçu :

— Suppositoires de 1 mgr d'œstrogène de synthèse pendant les dix premiers jours du mois.

— Puis, les 16e, 18e et 20e jours, 10 mgr de progestérone.

— Enfin, les 22e, 24e et 26e jours une injection de 10 mgr d'acétate de testostérone.

Une amélioration nette suit ce traitement, mais une crise violente est encore à signaler en août 1950, réclamant des aérosols d'urgence, de l'Ouabaïne intra-veineuse et de l'Inophylline. Une dyspnée légère persiste après l'arrêt de cette crise et en septembre on reprend le traitement endocrinien avec :

— Trois injections de 10 mgr d'Acétate de Testostérone, les 14, 16 et 18 septembre, précédées par la prise au cours des dix premiers jours du mois d'un comprimé de 0,5 mgr de Cycladiène matin et soir.

Etant donné l'état de nervosité de la malade, nous prescrivons également un comprimé de Gardénal chaque soir.

La malade est revue en octobre, elle est nettement améliorée et le traitement s'inspirant sur la base thérapeutique utilisée en septembre est poursuivi par son médecin traitant, auquel nous conseillons de suspendre l'absorption de folliculine et de faire quatre injections par mois de :

— 15 mgr de propionate de testostérone, *associés à*

— 10 mgr de progestérone (Testoviron-Progestérone simple).

* * *

Des deux premières observations que nous rapportons dans ce chapitre et que nous empruntons à la communication publiée le 22 novembre 1949 par les Drs Claude et Blamoutier, nous retiendrons tout d'abord le fait que dans ces deux cas, nous avons affaire à des asthmes apparus à la ménopause, asthmes qui ont été rebelles à toute thérapeutique non endocrinienne et qui se sont terminés tous les deux par la mort.

Nous disons thérapeutique non endocrinienne, car nous ne pensons pas que les traitements faits dans le but de diminuer les troubles habituels de la ménopause aient été suffisants pour agir sur l'asthme. D'ailleurs, nous ne possédons aucune indication sur la nature des hormones employées pour la malade de l'observation N° 24, et d'après ce que nous avons dit au début de ce chapitre, la folliculine utilisée chez la malade de l'observation N° 25 ne pouvait donner aucun résultat appréciable.

La malade de l'observation N° 26 fut, elle, traitée par nous en 1947, alors que nous n'étions pas encore familiarisés avec l'asthme endocrinien et nous n'avions pas retenu le facteur hormonal. Tous les traitements essayés échouèrent ; malheureusement, du fait même de ces échecs successifs, nous avons perdu la malade de vue et n'avons pu faire sur elle la contre-épreuve qu'aurait été un traitement endocrinien.

Par contre, cette épreuve, nous la trouvons chez la malade de l'observation N° 32. En effet, nous avions au début été frappé par le facteur psychique et par le facteur digestif, à juste titre d'ailleurs, puisque la malade fut nettement améliorée (au point qu'elle revint nous voir depuis Tours), mais ce n'est que lorsque un traitement endocrinien (Testoviron-Progestérone) lui fut appliqué, que l'on vit disparaître non seulement les grosses crises, mais aussi la dyspnée.

Pour la malade de l'observation N° 30, nous avons ordonné au début du traitement, un suppositoire quotidien d'œstrogènes de synthèse et ce, pendant huit jours. Or, à la fin du traitement par les œstrogènes, il y eut apparition de très légères pertes rosées. L'examen gynécologique se montra exactement semblable à celui pratiqué avant l'institution du traitement et parfaitement normal.

Par la suite, la malade présenta une crise douloureuse dans la région hépato-rénale, qui nécessita une intervention chirurgicale d'urgence et qui se termina par une néphrectomie pour cancer du rein. Pouvons-nous dire que les 12 mgr. d'œstrogènes employés chez cette malade aient eu une action cancérigène ? Nous ne le pensons pas, pas plus d'ailleurs, que nous ne pensons à une action défavorable de l'hormonothérapie.

Ce qui est surtout intéressant chez cette malade, c'est la disparition totale et de l'eczéma et de l'asthme après trois mois de traitement et la reprise du travail après six mois. Nous signalons enfin que l'anesthésie protoxyde-éther fut bien tolérée et ne déclencha pas de crise.

Les autres observations ne demandent pas de discussions spéciales, c'est pourquoi nous nous sommes contentés de les classer en deux groupes principaux :

— Asthmes déjà existants, mais augmentés par la ménopause (obs. N^{os} 27, 28, 29, 30 et 31).

— Asthmes apparaissant avec la ménopause (obs. N^{os} 32, 33, 34, 35).

Nous n'avons pas dans ce chapitre cité d'observations d'asthme coïncidant avec une ménopause chirurgicale, mais nous en avons rapporté un cas dans le chapitre « Asthme et cycle menstruel ». En effet, la malade de l'observation N° 17 avait été traitée par nous pendant dix-huit mois pour un asthme rythmé par les règles quand une hémorragie importante, provoquée par un fibrome connu depuis assez longtemps mais jusqu'alors bien toléré, nécessita une hystérectomie. La ménopause chirurgicale, suivie d'injections de folliculine, remit la malade en état de mal. Nous instituons alors un traitement identique à celui que nous aurions donné à une ménopause spontanée en essayant d'ajouter de la progestérone qui seule ne fut pas tolérée par la malade. Par contre l'association Testostérone-Progestérone rétablit rapidement l'équilibre.

En outre, nous devons signaler que chez toutes les malades dont nous rapportons l'observation au cours de ce chapitre, nous avons adjoint au traitement endocrinien, des traitements adjuvants pour les

motifs que nous avons signalés au cours de la discussion des observations du chapitre « Asthme et cycle menstruel ».

En conclusion de ce chapitre, nous rappelons encore nos regrets de n'avoir pu contrôler par le laboratoire le rétablissement de l'équilibre endocrinien qu'il nous a semblé, cliniquement, avoir obtenu.

DISCUSSION PATHOGÉNIQUE

Quel est donc le rôle joué par les glandes endocrines dans l'asthme ?

Comment un dysfonctionnement endocrinien peut-il jouer un rôle dans le déclenchement des crises ?

Comment l'administration de telle ou telle hormone peut-elle influencer, en bien ou en mal, sur l'état d'un asthmatique ?

Ce sont les trois questions qui, par le fait, sont posées par les observations précédentes.

Nous allons essayer, à la lumière des quelques rappels de physiologie que nous nous sommes permis de faire, et en nous appuyant sur les théories déjà existantes, de voir par quels mécanismes pourraient être produites les crises d'asthme.

Deux théories nous semblent devoir retenir particulièrement l'attention :

— la théorie du floculat,

— et la théorie que nous pourrons appeler la théorie du déséquilibre neuro-hormonal ou neuro-endocrinien.

Théorie du floculat

1° Quand une hormone est sécrétée en trop grande quantité, ou quand, sécrétée de façon normale, elle est insuffisamment employée, elle est éliminée de l'organisme par les émonctoires ordinaires dont le principal est évidemment l'émonctoire rénal.

Mais cette hormone est amenée à cet émonctoire par voie sanguine. Sous quelle forme se trouve-t-elle dans le sang ? Soit sous sa forme normale de corps chimique bien défini, soit sous une forme plus ou moins dégradée du fait de sa transformation plus ou moins grande au contact du sang. C'est le cas, en particulier, de l'adrénaline qui, s'oxydant dès son arrivée dans les veines, ne peut être retrouvée dans le torrent circulatoire sous sa forme chimique normale, mais qui, reprise par le système sympathique périphérique, est reconstituée par celui-ci aux lieux mêmes où elle doit agir.

Sous quelle forme circulent ces corps dérivés de telles hormones ? Sous quelle forme circulent ces hormones elles-mêmes ? Ne pourrait-on admettre qu'elles puissent, elles aussi, tout comme de vulgaires matériaux plasmatiques sanguins qu'elles sont en réalité, se détruire ou se modifier, provoquant ainsi au « sein de ces liquides circulants » (A. Lumière dans « l'asthme : sa pathogénie et son traitement »), des précipitations de particules solides, en un mot des floculats ?

2° Quel est alors le rôle et le mode d'action de ces floculats ? Il suffit pour répondre à cette question de se référer à la théorie de Lumière, qui est aujourd'hui classique et admise par la majorité des spécialistes de la question asthmatique, qui utilisent journellement ses désensibilisants, soit spécifiques, soit généraux et nous pensons tout particulièrement à l'hyposulfite de magnésium.

Si nous admettons cette théorie du floculat, comment envisageons-nous le rôle du système endocrinien génital puisque c'est de lui que nous avons principalement parlé au cours de ce travail ? Comment expliquons-nous en outre l'action du traitement endocrinien que nous avons employé de façon parfois assez empirique.

Ainsi que nous l'avons déjà dit à plusieurs reprises c'est l'hyperfolliculinie que nous accusons surtout d'être facteur de crises d'asthme. Mais cette hyperfolliculinie peut être soit absolue, il y a alors surproduction de folliculine par l'organisme, soit relative et il y a alors production normale de folliculine mais soit hypo-utilisation de cette folliculine, soit hypo-production des hormones considérées comme antagonistes et principalement de la progestérone et de la testostérone.

C'est dans ce sens là qu'il nous a paru utile d'essayer de comprendre quel pouvait être le rôle de l'arbre endocrinien tout entier puisque, à notre avis, il est impossible d'isoler l'action d'une glande de celle des autres.

Dans l'hyperfolliculinie que nous qualifions d'absolue, quelles peuvent être les causes déclenchantes ?

La folliculine est, nous l'avons vu, sécrétée principalement par l'ovaire (membrane granuleuse du follicule ovarien), accessoirement par l'écorce surrénale et pendant la grossesse par le placenta. Or, tout au moins pour les deux premiers modes de sécrétion le rôle directeur revient au lobe antérieur de l'hypophyse puisque ce sont les gonado-stimulines A et B d'une part et une corticostimuline d'autre part qui régissent ces sécrétions. Nous avons dit dans le rappel de physiologie que l'action interglandulaire n'était pas « à sens unique » puisque des expériences prouvent de façon certaine qu'il peut y avoir inhibition ou excitation du centre supérieur, par hyper ou hypo fonctionnement du centre inférieur. D'où, déjà, un très grand rôle est joué

par l'équilibre hypophyse-ovaire d'une part et par l'équilibre hypophyse-corticosurrénale d'autre part. En outre, tout ce qui va soit exciter, soit ralentir l'action de l'antéhypophyse va contribuer à perturber les deux équilibres invoqués.

Pour nous qui avons été obligés de nous en tenir presque uniquement à l'observation clinique, ce qui a été le plus facile à surveiller, c'est l'équilibre hypophyse-ovaire, puisqu'il prouve son bon fonctionnement par un cycle menstruel normal. C'est donc sur lui que nous avons essayé d'agir.

Dans l'hyperfolliculinie relative, deux cas sont à envisager.

Voyons d'abord ce qui se passe lorsque la production des hormones antagonistes est insuffisante. Trois hormones sont considérées comme virilisantes, ce sont la *testostérone*, la *progestérone* et *certaines des cortico-surrénales*.

Or, chez la femme, ces trois hormones sont sécrétées par la zone réticulée des capsules surrénales et leur sécrétion est sous la dépendance de l'antéhypophyse. La progestérone est, elle, en outre et, semble-t-il surtout, sécrétée par le corps jaune et, à partir de la quatrième ou cinquième semaine de la grossesse, par le placenta. Lorsque ces trois hormones virilisantes sont sécrétées en quantité insuffisante, il va y avoir un déséquilibre dans le rapport progestérone-folliculine, or, ce rapport doit être constant pour qu'il y ait menstruation vraie, donc équilibre véritable. Si nous avons sécrétion normale des androgènes mais sécrétion insuffisante de progestérone, nous aurons déséquilibre par hypolutéinie. Si au contraire c'est la sécrétion des androgènes qui est insuffisante, nous aurons déséquilibre par hyperfolliculinie.

De même une hyper-production de ces trois hormones va nous donner un déséquilibre, inverse évidemment cette fois, avec hypofolliculinie pouvant entraîner l'inhibition des ovulations qui devraient avoir lieu après, par excès de corps jaune (Marañon).

Le second aspect de ce problème est celui où il y a non utilisation ou utilisation insuffisante de la folliculine. C'est le cas où l'élimination par l'émonctoire rénal serait exagérée et où l'on serait en présence non plus d'une hyperproduction de la folliculine, mais d'une hyperprésence de folliculine dans le sang, où elle jouerait le rôle de déchet.

Son existence, bien que non démontrée, semble pouvoir logiquement être invoquée.

De toute façon, que nous envisagions le cas de l'une ou l'autre des hyperfolliculinies, nous voyons que ce qui est le plus fréquemment atteint, et aussi ce qui est le plus facilement contrôlable, c'est l'équilibre hypophyse-ovaire. C'est donc sur lui qu'il semble logique d'agir.

Théorie du déséquilibre neuro-hormonal

« Il est donc incontestable que 25 % des asthmatiques, au moins, présentent une tendance aux réponses effectrices vagales exagérées, par suite d'une hyperexcitabilité anormale des centres vagaux » Santenoise (Physio-Pathologie de l'asthme — Congrès International, 1950).

Cette observation de Santenoise confirmant celles de très nombreux auteurs (Lian, Cathala, Danielopolu, Sergent, Cantonnet, Jacquelin et bien d'autres) met principalement l'accent sur l'équilibre sympathique-parasympathique. Comment peut-on alors invoquer l'action du système endocrinien dans la rupture de cet équilibre ?

Au cours d'un bref rappel de physiologie que nous avons fait, nous avons parlé de ce que nous avons appelé l'action « de réglage » de l'hypophyse et attiré l'attention sur les rapports de celle-ci avec le système nerveux.

Les réflexes neuro-endocriniens se feraient par l'intermédiaire de la voie hypothalamique « cerveau du système neuro-végétatif », et nous avons rappelé la production d'ovulation chez la lapine par excitation de l'hypothalamus (Roussy). L'hypophyse transmettant ses « ordres » à l'hypothalamus, qui, lui, les « traduirait en langage nerveux ».

C'est une hypothèse qui rallie de nombreux suffrages et c'est également une hypothèse qui expliquerait que tout déséquilibre de sécrétion au niveau de la pars distalis se traduirait par un déséquilibre du système neuro-végétatif et que tout ce qui pourrait influencer, le fonctionnement hypophysaire pourrait contribuer à améliorer, ou à perturber cet équilibre. En particulier, et c'est ce qui nous intéresse ici, un déséquilibre hypophyse-ovaire ou un déséquilibre hypophyse-surrénale peut, par un dysfonctionnement pituitaire, entraîner un déséquilibre vagal, donc, d'après certains auteurs, être cause de crises d'eczéma, d'urticaire, d'asthme.

Mais inversement, le dysfonctionnement du système nerveux végétatif va avoir sa répercussion sur le fonctionnement endocrinien. Nous sommes alors en présence d'un véritable cercle vicieux, puisque système nerveux et système endocrinien se dérèglent l'un l'autre.

Mais comment se trouve créé ce déséquilibre que nous appellerons neuro-hormonal ?

Qui, du système nerveux ou du système endocrinien, est le coupable initial ?

Certains auteurs estiment que le système nerveux végétatif peut être

altéré au départ, ses lésions se transmettant de façon héréditaire tout comme un caractère mendélien récessif (Bray 1945). Cette hypothèse serait en accord avec un grand nombre de nos observations, puisque dans les antécédents héréditaires des trois quarts de nos malades, on note la présence d'asthmatiques. Pour d'autres auteurs, l'intolérance serait acquise à la suite de maladies infectieuses, d'intoxications endo ou exogènes. Bray pense notamment que les deux cas peuvent être envisagés et que l'on peut avoir affaire, suivant les sujets, soit à une intolérance héréditaire, soit à une intolérance acquise. Personnellement, nous serions de cet avis, car cette intolérance acquise par lésion infectieuse siégeant électivement sur un organe, sur une muqueuse (la muqueuse pulmonaire dans les cas qui nous intéressent) nous expliquerait l'apparition de l'asthme chez un certain nombre de malades dont nous rapportons l'observation et qui sont devenues asthmatiques à la suite d'une affection pulmonaire.

C'est donc sur ce terrain en déséquilibre neuro-hormonal qu'une attaque, même discrète, d'une substance réactogène quelconque va déclencher une crise anaphylactique et cela par simple excitation des fibres sensitives végétatives (Halpern, Maduro). Cette crise cédant avec la disparition de la substance déclenchante (folliculine) ou avec la reprise de l'équilibre neuro-hormonal.

Si nous ajoutons à cela que les œstrogènes auraient une action allergissante particulièrement importante (Sylla, Schafer), nous voyons tout l'intérêt que peut présenter une telle théorie qui, au fond, ne s'opposerait pas à la précédente, mais semblerait au contraire la compléter.

Comment envisageons-nous alors, le mode d'action des hormones que nous apportons à l'organisme ?

Tout d'abord, nous pensons pouvoir éliminer les théories qui ont fait jouer aux hormones un rôle direct sur la musculature bronchique ou sur ce que Lévy (1909) appelait le centre asthmogène, leur action sur la crise d'asthme elle-même étant nulle.

Nous pensons que le but du traitement endocrinien est d'essayer de rétablir l'équilibre neuro-hormonal et pour cela, que l'on admette l'une ou l'autre des deux hypothèses que nous avons envisagées. Il faut agir sur l'hypophyse. C'est pourquoi nous avons toujours essayé d'atteindre ce « centre directeur des endocrines » en agissant sur les deux équilibres qui, chez les malades que nous serions tentés d'étiqueter « génitales », nous sont, cliniquement, le plus facilement accessibles.

Bien que, grâce au laboratoire, la surveillance de l'équilibre hypophyse-surrénales soit devenu chose possible par les dosages des dix-sept cétostéroïdes et par celui des onze oxycorticostéroïdes, celle

de l'équilibre hypophyse-ovaire est beaucoup plus facile grâce aux diverses étapes de la vie génitale de la femme (puberté, menstruation, grossesse, ménopause).

En conséquence, c'est à cet équilibre que nous nous sommes plus particulièrement attaché, et c'est lui que nous avons toujours essayé de rétablir.

Certes, nous ne sous-estimons pas l'action des autres endocrines, et nous pensons en particulier qu'une place très importante doit être attribuée au corps thyroïde dont nous n'avons pratiquement pas parlé au cours de ce travail mais dont nous connaissons bien l'interpénétration avec l'hypophyse par l'intermédiaire notamment des thyréostimulines avec l'appareil génital, puisqu'il semble bien que la présence de thyroxine soit indispensable pour l'utilisation des hormones gonadotropes de l'hypophyse (Vital Aza, Marañon). En outre, des études expérimentales ont prouvé que la glande thyroïde avait, par son action stimulante sur la production de la folliculine, une action spécifiquement féminisante (Aron).

Enfin, il ne faut pas oublier l'action très importante de la thyroïde sur le système végétatif tant sympathique que para-sympathique.

TRAITEMENT

Comment avons-nous conduit la partie endocrinienne de nos traitements et à quelles hormones avons-nous fait appel ?

Le taux de la folliculine étant maximum dans les jours qui précèdent les règles (c'est d'ailleurs à ce moment-là que nous notons la recrudescence des crises), c'est dans la seconde moitié du cycle, après la date présumée de la ponte ovulaire, que nous apportons le plus souvent à l'organisme une hormone antagoniste.

Quel est le rôle de cette hormone et comment agit-elle ?

A notre avis, cette action est double. Premièrement, étant antagoniste, cette hormone agira en freinant l'action de la folliculine évitant ainsi les signes secondaires, tels que tension des seins, ballonnement abdominal et, ce qui nous intéresse particulièrement ici, crises d'asthme ; rendant en outre plus abondant le flux menstruel en favorisant la chute du taux de la folliculine au-dessous du seuil rénal, puisque nous avons vu que cette chute brutale était le facteur déclenchant de la menstruation. Deuxièmement, elle agira en freinant et en ralentissant la sécrétion hypophysaire, qui, par son hormone gonadotrope A, va provoquer la maturation du follicule et la sécrétion de la folliculine.

Donc, en résumé, nous essayons d'inhiber l'action de la folliculine existante et d'autre part, nous essayons de diminuer sa production.

Pour cela, quelle hormone utilisons-nous ?

Comme à la majorité des auteurs, c'est l'hormone mâle qui nous a paru avoir l'action la plus nette, c'est donc à elle que nous faisons le plus couramment appel. Mais comme nous estimons que la menstruation que nous provoquons en injectant l'hormone mâle risque fort d'être une menstruation incomplète, ce que nous avons appelé dans notre rappel de physiologie un « withdrawal bleeding », nous nous efforçons d'associer à cette diminution de la folliculine dans l'organisme un état d'équilibre entre les deux hormones femelles, équilibre nécessaire pour avoir une menstruation vraie.

Malheureusement, nous n'avons aucun critère pour nous indiquer si cet équilibre est atteint ; nous n'avons pas eu la possibilité de faire faire les dosages qui auraient pu nous indiquer les quantités respec-

tives de folliculine et de progestérone renfermées dans l'organisme. Nos regrets sont toutefois moins vifs dans ce domaine que dans certains, car, le rapport idéal progestérone-folliculine est fixé à des taux différents suivant les auteurs. Nous nous sommes donc contenté des signes cliniques, état général des malades, évolution plus ou moins favorable du cycle génital, pour diriger nos traitements.

La courbe de la folliculine passant par un premier maximum au moment de l'ovulation, il existe chez un certain nombre de malades, des troubles d'hyperfolliculinie. Nous sommes alors amené à apporter à l'organisme un agent freinateur. Il nous a semblé cependant utile de ne pas supprimer ou de ne pas trop diminuer l'action de la folliculine qui doit déterminer la transformation proliférative de l'endomètre, c'est pourquoi, dans ces cas-là, proscrivant la lutéine, nous nous contentons de l'hormone mâle et encore à des doses relativement faibles, proportionnelles à l'intensité des troubles accusés par la malade. Nous pensons par contre qu'il est intéressant de commencer l'hormonothérapie relativement tôt, c'est-à-dire, dès le 7e ou 8e jour du cycle.

Hormones employées

— *La progestérone* : Nous l'avons toujours employée sous forme de solution huileuse de progestérone (hormone cristallisée du corps jaune).

— *La testostérone* : existe sous deux formes ; soit l'acétate de testostérone, soit le propionate de testostérone. Au début, nous utilisions surtout l'acétate de testostérone ; il nous a semblé par la suite que le propionate nous donnait des résultats supérieurs et nous l'utilisons en injections de 25 mgr.

Ainsi que nous l'indiquons plus haut, nous faisions alors dans les derniers jours du cycle, des injections de lutéine. Actuellement, une association nous a paru particulièrement heureuse dans l'hyperfolliculinie ; c'est celle préconisée par Gilbert-Dreyfus (*Semaine des Hôpitaux*, nº 51 de 1949) de propionate de testostérone et de progestérone spécialisée sous deux doses :

Testoviron-Progestérone :
15 mgr. de propionate de testostérone ;
10 mgr. de progestérone.

Testoviron-Progestérone « Fort » qui renferme, elle :
25 mgr. de testostérone ;
10 mgr. de progestérone.

Cette association nous a donné des résultats plus nets que l'hormone

mâle simple, et nous commençons à l'employer presque systématiquement dans ces catégories d'asthme.

En résumé : Nous pensons pouvoir schématiser la conduite du traitement de la façon suivante :

1° Hyperfolliculinie moyenne (crises prémenstruelles) : une injection de Testoviron-Progestérone les 18e, 21e, 23e et 25e jours du cycle.

2° Si nos malades présentent des troubles au moment de la ponte ovulaire, nous ajoutons au traitement précédent :

— une injection de 10 mgr. de testostérone les 9e et 11e jours du cycle.

3° Pour une hyperfolliculinie très importante :

— une injection de 10 mgr. de testostérone les 9e et 11e jours ;
— une injection de Testoviron-Progestérone « Fort » les 16e, 18e, 21e, 23e et 25e jours du cycle.

Nous n'apportons jamais de progestérone avant la ponte ovulaire.

Le but de ce traitement étant, nous le répétons, tout d'abord de freiner l'action et la production de la folliculine et ensuite, d'apporter à l'organisme la lutéine nécessaire pour rétablir les proportions folliculine-progestérone qui, du fait de l'hyperfolliculinie persistante malgré l'apport d'hormone mâle, est en général fortement perturbé.

Dans les cas d'asthme déclenché ou augmenté par la ménopause, nous avons pratiquement abandonné les injections de folliculine à cause de son pouvoir cancérigène possible ; nous l'utilisons actuellement, mais n'en avons pas encore une expérience suffisante pour en parler, par voie cutanée. Nous avons en conséquence axé notre traitement sur le Testoviron-Progestérone au rythme de 3 à 4 injections par mois et ce, pendant un délai maximum de 3 mois. Si, après un tel laps de temps l'asthme n'a pas cédé de façon importante, il faut à notre avis, considérer l'épine endocrinienne comme très secondaire et rechercher une autre cause à l'asthme. Si par contre, il y a une grosse amélioration ou guérison apparente, il faut de temps en temps, et ce, pendant aussi longtemps que la malade présentera des signes de troubles sympathiques concommitents, faire une cure d'entretien.

Aucun signe de virilisation n'a été noté chez nos malades avec les doses que nous indiquons.

Dans les cas d'asthme augmenté ou apparaissant en cours de grossesse nous nous sommes bornés à faire des injections de progestérone qui ont en général suffi à améliorer nos malades. Nous n'avons pas osé, étant donnée notre ignorance d'action des hormones mâles sur l'évolution de la grossesse et principalement sur le fœtus, essayer un

traitement inhibiteur par la testotérone ou par d'autres hormones virilisantes telle que l'hormone surrénale. Un travail serait à faire dans ce sens.

Mais l'asthme endocrinien pur n'existe pas et il faut, pour qu'une hyperfolliculinique soit en même temps une asthmatique, d'autres facteurs associés. C'est pourquoi, à ce traitement hormonal nous ajoutons toujours un traitement adjuvant qui est fonction de l'asthme en face duquel nous nous trouvons et qui seul, l'expérience nous l'a prouvé, était inefficace ou insuffisant.

En particulier l'incidence hépato-digestive est toujours retrouvée, même si au premier abord elle n'est pas nettement apparente et bien que l'étiologie du syndrome hépato-ovarien puisse être ramenée à des phénomènes toxiques secondaires, à une inondation folliculinique, il ne faut pas à notre avis, se contenter d'administrer uniquement des antifolliculiniques (hormone mâle et progestérone, venin de crapaud, sel de magnésie...). Il faut donner *systématiquement* des cholagogues, salins de préférence, des excitants hépatiques et parfois même des vitamines (K et C dans la période pré-ménopausique, B12 chez la jeune fille et au moment de la puberté).

En outre, nous utilisons systématiquement un sel d'hyposulfite comme désensibilisant général et avons remarqué que le fait d'injecter les diverses hormones en les associant à du sang des malades renforçait toujours leur action. Nous avons même eu l'occasion de pratiquer de l'hétéro-hémo-endocrino-thérapie pour deux malades, dont nous nous proposons de publier sous peu les observations (Dr Mallet).

Nous n'avons pas à envisager ici les divers traitements de l'asthme, mais il nous semble utile de souligner encore une fois combien notre thérapeutique s'est avérée plus longue à agir chez les malades drogués par des substances sympathicomimétiques depuis leur forme mineure (pulvérisations buccales) jusqu'aux multiples injections d'adrénaline, ou de ses homologues, et d'opiacés.

Nous terminerons en rappelant une des conclusions de l'article publié par le Dr Claude dans la *Semaine des Hôpitaux de Paris*, le 22/11/49 sur les asthmes mortels :

« Ces constatations nous amènent à insister sur l'importance que paraît avoir chez la femme, dans ces cas mortels, le facteur génital ».

Le but de ce travail n'était pas d'étudier le terrain asthmatique. C'est pourquoi nous n'en avons que très peu parlé au cours de la discussion pathogénique. Nous nous permettrons toutefois de rappeler les conclusions du rapport fait par le Dr Santenoise au dernier Congrès du Mont-Dore et dans lesquelles il résume les principaux troubles fonc-

tionnels créant « une aptitude morbide à faire des accidents paroxystiques d'anoxémie qui se traduisent par la crise d'asthme ».

Ces troubles sont : l'abaissement du pouvoir de destruction de l'acétylcholine (diminution du pouvoir cholinestérasique du sang) :

— des troubles de l'excitabilité des centres respiratoires entraînant une prédisposition à l'apnée réflexe ;

— l'excitabilité des centres vaso-constricteurs pulmonaires entraînant des spasmes des vaisseaux pulmonaires d'où diminution considérable de l'hématose, transsudation avec toux et expectoration.

— la diminution de l'aptitude du sang à fixer l'oxygène.

Nous n'irons pas jusqu'à conclure comme le fait le Dr Santenoise en disant « l'agresseur n'est rien, le terrain asthmogène est tout », puisque ce n'est que quand nous avons réussi à supprimer l'élément endocrinien qui, à notre avis joue le rôle, précisément d'agresseur, que nous avons obtenu des résultats importants et durables, mais nous pensons que ce serait une très grosse erreur que de ne pas voir le rôle du terrain et de ne pas le traiter.

C'est pourquoi, bien que nous estimions que notre traitement endocrinien lui-même agisse de façon importante sur le terrain et non seulement sur le facteur déclenchant, nous avons ajouté les thérapeutiques qui nous ont paru les plus aptes à nous aider dans la modification de ce terrain.

CONCLUSIONS

A l'issue de ce travail nous voudrions très brièvement rappeler certains points qui nous ont paru particulièrement importants.

1° Le nombre des asthmatiques chez lesquels nous avons trouvé une relation entre asthme et dysfonctionnement génital est beaucoup plus important que nous ne le pensions nous-même au départ puisqu'il représente environ 40 % des asthmatiques femmes examinées (statistique du Dr Mallet).

Sur les 35 malades dont nous rapportons l'observation, 15 ont été considérées comme endocriniennes à cause de la date d'apparition de l'asthme :

Avec les premières règles	3
A l'occasion d'une grossesse	5
A l'occasion de la ménopause	7

15 autres l'ont été à cause de la recrudescence de la dyspnée dans la période prémenstruelle ou menstruelle, 5 l'ont été à cause de l'aggravation de l'asthme au moment de la ménopause.

2° Chez toutes nos malades nous avons recherché les signes cliniques même discrets d'hyperfolliculinie et nous en avons presque toujours retrouvé.

3° Dans ces cas-là nous avons associé systématiquement les 2 hormones sexuelles virilisantes, à savoir la testostérone et la progestérone, que nous apportons en général à nos malades dans la 2e moitié du cycle.

4° Enfin, à la suite de cette étude qui nous a permis de voir et de suivre un certain nombre de malades (120 femmes), nous estimons qu'il est impossible de parler d'asthme endocrinien pur. Ce qui chez ces malades est dominant, c'est l'épine endocrinienne qu'il faut absolument traiter pour obtenir soit la guérison, soit une amélioration très importante, mais le vieil adage « ne fait pas d'asthme qui veut » nous semble toujours aussi pertinent et si un important pourcentage de nos asthmatiques sont des endocriniennes, beaucoup de femmes posséderaient une épine irritative génitale suffisante sans que pour

cela elles présentent le moindre trouble dyspnéique. Il leur manque simplement ce qu'il est classique d'appeler « le terrain asthmatique ».

Nous avons souligné tout ceci au cours de ce travail et toujours adjoint au traitement endocrinien un traitement de désensibilisation générale.

C'est, pensons-nous, en essayant de corriger le déséquilibre neuro-endocrinien et en agissant sur le terrain par cette pluralité de traitements que l'on arrivera, sinon à guérir tous les asthmatiques, du moins à guérir certains d'entr'eux et en améliorer considérablement un grand nombre.

Vu : le Président de la thèse,

BROUSTET.

Vu : le Doyen,

G. PORTMANN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Bordeaux,

DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

ABRAMI. — Mécanisme de la crise d'asthme. 1er Congrès International de l'asthme. Le Mont Dore, 1932.

ALBEAUX-FERNET. — Conception pathologique et traitement actuel de l'asthme. *Gazette des Hôpitaux*, 23.7.32.

ALBEAUX-FERNET. — Les troubles de la ménopause et leur traitement. *Presse médicale*, 1938.

ALBEAUX-FERNET, BUSSER (F.) et ZERAH (Ch.). — Biopsies cyto-hormonales de l'endomètre et frottis vaginaux. Résultats comparés. *Sem. Hôp.*, 25.12.50.

ARON (E.) et HERSCHBERG. — Choc anaphylactique et cholinestérase sérique. *Presse méd.*, 10.5.47.

BENDA-URQUIA. — Recherches expérimentales sur l'asthme. Maloine 1950.

BERNIER. — Physiologie des hormones sexuelles femelles. *Sem. Hôp.*, 10.7.50.

BESANÇON (C. Justin). — Recherche sur l'action des eaux de Vichy dans l'asthme. *Sem. Hôp.*, 2.4.50.

BESANÇON et de JONG (F.). — Traitement de l'asthme. *Précis de pathologie médicale.*

BLAMOUTIER. — Allergie digestive .*Presse méd.*, 23.3.45.

BLAMOUTIER et CLAUDE. — Asthmes graves. Asthmes mortels. *Sem. Hôp.*, 22.11.49.

BONHOMME (J.). — L'absorption cutanée des œstrogènes .*Sem. Hôp.*, 6.7.50.

BORY (R.) et PARDON. — La part génitale des affections surrénaliennes chroniques. *Santé publique*, octobre 1950.

BRAM ROSE, PARE (J. A.), PUMP (K.), et STANFORD (C.). — Action de l'A. C. T. H. dans l'asthme. *The Canadian Méd. Assoc.*, janvier 1950.

DE BRUN et SIGUIER. — Crises vasosécrétoires datant de trente ans. Echec des thérapeutiques habituelles. Guérison par le propionate de testostérone. *Bul. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 7.7.1939.

BINET, GODLEWSKI (G.), GODLEWSKI HERSCHBERG, HUET, MARCHAL, MARTINY, SUCHET. — Le syndrome hépato-ovarien. *L'Expansion scientifique*, 1950.

CAHANE. — Rôle des glandes endocrines dans le syndrome asthmatique. *Revue française d'endocrinologie*, octobre 1939.

CANTONNET. — Troubles du rythme cardiaque chez certains asthmatiques. Maloine, 1941.

CANTONNET. — Traitement curatif de l'asthme. Maloine, 1945.

CANTONNET. — Traitement curatif de l'asthme. *Le Monde médical*, 15.4.47.

CARETTE. — Contribution nouvelle à l'étude des œdèmes prémenstruels. Thèse Paris, 1948.

Caroli (J.), Clément (D.), Charbonnier (A.). — Œstrogènes naturels et foie normal de la femme enceinte. *Le Concours médical*, 30.12.1950.

Champy et Demay (M.). — Le mode d'action des salicylates se ramène-t-il à une action endocrine spécifique ? Académie de Médecine, 9 janvier 1951.

Chiray et Mollard. — Les sels de testostérone dans le traitement des poussées menstruelles des tuberculeuses pulmonaires. *Presse méd.*, n° 36, 1939.

Chiray, Mollard et Duret. — Asthme et perturbations des sécrétions hormonales de l'ovaire. *Presse méd.*, 17-20-1940.

Chouinard. — Les manifestations viscérales de l'hyperfolliculinie. Thèse Paris, 1939.

Claude et Allemany-Vall. — Asthme et menstruation. *Presse méd.*, 11.5.38.

Claude et Salem. — Asthme et troubles ovariens. *Revue française d'Endocrinologie*, 3.115.1925.

Creyx, Villar, Massières. — Asthme Basedowien. *Presse méd.*, 11.203. 1939.

Culioli. — Asthme endocrinien pluriglandulaire. Thèse Paris, 1945.

Da Costa (C.). — Réflexions sur les rapports entre les hormones de la corticale surrénale et la structure de cet organe. *Sem. Hôp.*, 2.1.51.

Danielopolu. — Etude comparative des médicaments freinateurs. *Presse méd.*, 2.11.46.

Decourt (Ph.). — Traitement de l'asthme par les antihistaminiques. *Bull. soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 26.6.1942.

Fiessinger (N.). — Les réactions de terrain. Anaphylæ. Choc. Intolérance. *Les Sciences médicales*, 1936.

Geffroy Paule. — L'asthme hormono-sexuel. Thèse Paris, 1941.

Gilbert-Dreyfus. — *Semaine des Hôp.*, 1949, n° 51.

Gilbert-Dreyfus. — De l'insuffisance ovarienne à l'hyperfolliculinie. *Monde médical*, 15 mai 1937.

Gilbert-Dreyfus, Lamotte et Job. — Obésité et système nerveux central. *Sem. Hôp.*, 26.4.50.

Gilbert-Dreyfus, Mativat et Wimphen. — Le syndrome hyperfolliculinique ; son traitement par les injections d'hormone lutéinique. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 25.1234.1936.

Gilbert-Dreyfus. — Opothérapie lutéinique et folliculino-thérapie massive hypophyso-folliculaire dans certains troubles post-ménopausiques. *Monde médical*, 15 août 1938.

De Gennes. — Traitement du terrain asthmatique. 1er Congrès de l'asthme.

De Gennes et Mahoudeau. — Asthme et glandes endocrines. 2e Congrès de l'asthme.

Goublet. — Allergie et affections naso-sinusiennes. Thèse Bordeaux, 1949.

Grivaux. — L'activité de la progestérone buccale. *Semaine des Hôp.*, mars 1951.

Gueniot. — Physiologie de l'antéhypophyse. *Sem. des Hôp.*, 6 mars 1950.

Hamburger. — Progrès récents dans le traitement de l'asthme *Sem. Hôp.*, 7 septembre 1947.

Harvier, Turiaf, Delbarre. — L'A. C. T. H. dans le traitement de la crise d'asthme. *Paris médical*, 27 mai 1950.

JACQUELIN. — Les tuberculose atypiques. Masson, 1939.

JACQUELIN. — Le vaste intérêt des tuberculoses atypiques. *Monde médical*, avril 1938.

JACQUELIN. — Evolution de la doctrine de l'asthme. *Orientation médicale*, 1941.

JACQUELIN et TURIAF. — Asthmes de la cinquantaine. *Bulletin médical*, 1938, n° 26.

JACQUELIN, TURIAF, BLANCHON, CRONIERS, MARLAND. — Le diagnostic et le traitement des asthmes tardifs. *Sem. Hôp.*, 26.5.50.

JACQUELIN, TURIAF, DUVOIS de MONTREUHAUD. — Sur le pronostic de l'asthme. *Le Monde médical*, avril 1949.

KAUFMANN. — Contribution à l'étude du traitement de l'asthme. Folliculinothérapie. Thèse Paris, 1939.

LABORIT et MARCHAND. — L'anaphylaxie vue sous le jour de l'activité cholinestérasique. *Presse médicale*, 17 août 1946.

LAFFITE et GUTTIÈRES. — Sur 1 cas d'asthme ovarien guéri par opothérapie testiculaire. *Bulletin médical*, 1940, n° 23.

LAROCHE et TREMOLIÈRES. — Action sur le métabolisme azoté de certaines hormones stéroïdes. *Sem. Hôp.*, 30 avril 1950.

LEGRAND et DESRUELLES. — Trois cas d'asthme apparus après thyroïdectomie. *Presse médicale*, 1946, n° 152.

LUMIÈRE. — L'asthme. Sa pathogénie. Son traitement. *Avenir médical*, 1937.

MAINGOT. — Contribution à l'étude de l'asthme endocrinien. Thèse Paris, 1947.

MALLET-DUGOUJON. — L'asthme tuberculeux. *Journal Médecine Bordeaux*, novembre 47.

MARAÑON. — Introduction à l'étude de l'endocrinologie. Librairie Alcan, 1945.

MARAÑON. — De l'asthme endocrinien. 1er Congrès de l'asthme.

MARAÑON. — Traitement de l'insuffisance surrénale par l'hormone mâle. *Soc. méd. Paris*, 4 novembre 1938.

MAURIC. — Traitements modernes de l'asthme. *Les acquisitions médicales récentes*, 1947.

MERCIER. — Traitement de l'asthme par les lipoïdes. *Presse médicale*, 13.8.1930.

MIGNOT. — Nouvelles conceptions de l'asthme. Thèse Paris, 1947.

MIRALLES. — Contribution à l'étude des asthmes d'origine hépatique. Thèse Paris, 1939.

MONCORGE. — L'asthme. Vigot, 1928.

MOUNIER KUHN. — Asthme et glandes endocrines. Thèse Lyon, 1926.

OLMER, ERLAUDE, ABIGNOLI. — Hyperfolliculinie et hyperthyréose. *Presse médicale*, 29.11.1950.

PANZANI. — Le praticien devant l'orientation thermale des asthmatiques. *Sud médical et chirurgical*, mars 1951.

PASTEUR VALLERY RADOT. — Comment orienter le traitement des asthmatiques ? *Les Acquisitions médicales récentes*, 1948.

PHILIPPE. — La maladie asthmatique. *Le Concours médical*, 7.5.49.

PIERY, PANZANI, BRUN. — Crénothérapie de l'asthme. Données Statistiques 1er Congrès Européen d'Allergie. Paris, mai-juin 1950.

Portmann (G.). — La méthode anti-anaphylactique dans le traitement du coryza spasmodique. *Revue de laryngologie de Bordeaux*, 15.11.22.

Ravina, Legrand, Michelet. — Asthme gravidique. Lutéine à doses massives. Guérison. *Bulletin Soc. méd. Hôp. Paris*, 1946, juin n° 595.

Roman et Cramer. — Asthme et diencéphale *Sem. Hôp.*, 26.5.1950.

Santenoise. — Physiopathologie de l'asthme. 2e Congrès de l'asthme.

Santenoise, Grandpierre, Bontan, Biget, Claude, Roche. — Détermination de quelques facteurs physiologiques de la prédisposition asthmatique. *Sem. des Hôp.*, 14.6.51.

Servajean. — Traitement du rhume des foins. *Concours médical*, 7.5.49 .

Tuchmann-Duplessis. — Les méthodes d'exploration du système hypophyso-surrénalien. *Le Concours médical*, 25.6.51.

Tuchmann-Duplessis. — Propriétés biologiques et applications thérapeutiques de l'hormone corticotrope. *Le Concours médical*, 11.11.50.

Turiaf, Blanchon, Zizine. — Asthme et troubles menstruels. *Les Echos de la Médecine*, 1er septembre 1949.

Valin. — Le rôle du terrain dans l'asthme bronchique. Thèse Lyon, 1930.

Varangot. — Hormonothérapie Gynécologique. Masson, 1942.

Wallet. — L'hyperfolliculinie. Masson, éditeur.

Zizine Louis. — Asthme et troubles endocrino-génitaux. Thèse, Paris, 1949.

814. — Imprimerie Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris. — 6-1952